

MESSUNG DER SCHLEIMHAUTDURCHBLUTUNG
DES MAGENS MIT ^{14}C -AMINOPYRIN-,
 ^{14}C -ANTIPYRIN- UND
TECHNETIUM-CLEARANCE IM VERGLEICH
ZUR AMINOPYRIN-CLEARANCE

von
Marion Häring
aus
Marktredwitz

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

MESSUNG DER SCHLEIMHAUTDURCHBLUTUNG
DES MAGENS MIT 14 C-AMINOPYRIN-,
14 C-ANTIPYRIN- UND
TECHNETIUM-CLEARANCE IM VERGLEICH
ZUR AMINOPYRIN-CLEARANCE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Marion Häring
aus
Marktredwitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. H. Koch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.1980

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	1
1. Allgemeine Angaben zu Anatomie, Histologie und Physiologie des Magens, insbesondere der Magenschleimhaut	2
2. Erforschung des genaueren Verlaufes der Mucosa-arterien	4
3. Zur Frage der Ulcuse Entstehung:	9
a) Entzündungstheorie	
b) peptische Theorie	
c) Infarkt-Gefäßtheorie	
4. Überlegungen zur Beziehung Magenschleimhautdurchblutung - H^+ -Sekretion	14
B) Methoden zur Messung der Magenschleimhautdurchblutung	20
1. Messung der totalen Magendurchblutung; indirekte Messung der Schleimhautdurchblutung; Gasabsorption	20
2. Fraktionierte Verteilung von Isotopen (^{42}K , ^{86}Rb)	22
3. ^{85}K -Krypton-Clearance	25
4. Heat-Clearance	26
5. ^{131}I -Jod- und ^{99m}Tc -Technetium-Clearance	31
6. Aminopyrin-Clearance	34
7. Radioaktiv markierte Substanzen in der Clearance-technik	40
C) Material und Methoden bei der Messung der Magenschleimhautdurchblutung durch eine Clearancetechnik	43
1. Narkose und Operation	43
2. Versuchsablauf	44
3. Bestimmungen	46
a) Aminopyrin	46
b) ^{14}C -Aminopyrin	47
c) ^{14}C -Aminopyrin + inaktives Aminopyrin	47
d) ^{14}C -Antipyrin	47
e) ^{99m}Tc -Technetium	47
4. Verwendete Pharmaka	48
a) Pentagastrin	48
b) Vasopressin	50
5. Statistische Methoden	52

D) Ergebnisse	56
1. Einfluß von Pentagastrin und Vasopressin auf Volumen des Magensekretes, Säureoutput und Clearance	56
2. Paarweiser Vergleich der fünf Versuchsserien in Bezug auf die Faktoren Magensaftvolumina, Säure- output und Clearance	63
3. Korrelation Clearance - Säureoutput in den fünf Versuchsreihen	64
E) Diskussion	73
1. Auswirkung der verwendeten Pharmaka auf die Parameter Volumen, Säure und Clearance	73
2. Vergleich verschiedener Clearancesubstanzen bei der Messung der Magenschleimhautdurchblutung	77
3. Korrelation Clearance - Säureoutput in den fünf Versuchsreihen	82
F) Zusammenfassung	84
G) Anhang	86
1. Schrifttum	86
2. Tabellen	99

Abkürzungen

$\bar{x}$	=	Mittelwert
s	=	Standardabweichung
AC-EC	=	95%ige Vertrauensgrenzen
MS	=	Magensaft
AP	=	Aminopyrin
Anti	=	Antipyrin
PG	=	Pentagastrin
VP	=	Vasopressin
LW	=	Leerwert
KV	=	Kanalverhältnis
KG	=	Körpergewicht
Cl	=	Clearance
GMBF	=	Gastric mucosal blood flow

Das Thema dieser Arbeit ist die Schleimhautdurchblutung des Magens.

Es sollen zunächst die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten sowie die pathologischen Veränderungen (Ulcus) dargelegt werden. Sodann wird die Beziehung Schleimhautdurchblutung - Säuresekretion erläutert. Schließlich wird die Entwicklung der Methoden zur Messung der Schleimhautdurchblutung aufgezeigt.

Im experimentellen Teil werden eigene Versuchsreihen zur Messung der Schleimhautdurchblutung mittels einer Clearance-technik gebracht und ihre Ergebnisse diskutiert.

A) Einleitung

Diese Arbeit handelt über die Messung der Schleimhautdurchblutung des Magens durch eine Clearancemethode, die Beziehung zwischen Mucosadurchblutung und Säuresekretion, sowie die Pathogenese der Ulcuskrankheit.

Zur Veranschaulichung der Terminologie bei der Beschreibung des Magens soll Abbildung 1 dienen.

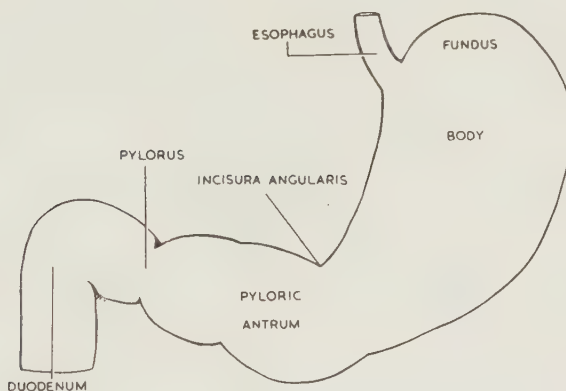


Abb. 1: Skizze zur Verdeutlichung der Terminologie, die bei der Beschreibung der verschiedenen Magenteile Anwendung findet.

Aus: Barlow et al., 1951 (11).

Es erscheint zweckmäßig, sich vor einer experimentellen Messung von Mucosadurchblutung und Säuresekretion und insbesondere vor Überlegungen, die Pathologie und Pathophysiologie betreffen, sich die "normalen" Verhältnisse des Magens, d.h. die Anatomie und Physiologie zu vergegenwärtigen.

1. Anatomie, Histologie und Physiologie des Magens:

Wie das übrige Darmrohr besitzt der Magen eine Schleimhaut, Mucosa, eine Muskelschicht, Muscularis, eine beide verbindende, lockere Submucosa und einen Bauchfellüberzug, Serosa. Als "Mucosa" bezeichnet man das einschichtige, prismatische Oberflächenepithel, deren Zellen morphologisch den Charakter von mukösen Drüsenzellen haben, sowie die fast ganz von tubulösen Drüsen eingenommene Lamina propria, also den Bereich zwischen Oberfläche der Schleimhaut und Muscularis mucosae. Die Fundus-Corpus-Drüsen gliedern sich in Nebenzellen (Produktion von Mucoproteinen sowie des Intrinsic Factor; liefern durch Teilung und Transformation den Nachschub an Haupt- und Nebenzellen), Hauptzellen (Pepsinogensynthese) und Belegzellen (Ausscheidung von Wasserstoffionen zur Bildung der Magensalzsäure).

Als mit der Entwicklung der Magenbiopsie das Interesse für die gewebliche Feinstruktur der Magenschleimhaut verstärkt geweckt wurde, haben Henning, Heinkel, Elster (88) an Hand umfangreicher bioptischer Untersuchungen die Kriterien einer normalen Fundusschleimhaut aufgezeigt. Elster et al. (67) veröffentlichten 1959 Meßergebnisse über den Verlauf der Fundus-Antrum-Grenze. 5 Jahre später erschien bereits eine umfassende Dokumentation über den Vergleich lichtmikroskopischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut (118).

In einem Überblick faßt Perey (137) 1963 die neuesten Erkenntnisse über die Physiologie der Magensäuresekretion zusammen. Sein Schema (Abb. 2) zeigt die vielfältigen Stimulations- und Hemmechanismen, die auf die Belegzellen

einwirken. Die resultierende Säuresekretion hängt ab vom Überwiegen der Stimulationseinflüsse über die Hemmeffekte und von der Zellmasse und vom "Reaktionszustand" der Belegzellen.

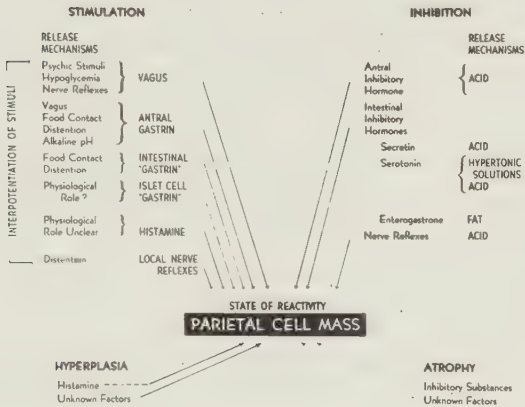


Abb. 2: Schematischer Überblick über Stimulations- und Hemmungseinflüsse, die sich auf die Säuresekretion auswirken.

Aus: Perey, 1963 (137).

Mehr als die Mechanismen der Säuresekretion soll für die vorliegende Arbeit jedoch die Durchblutung des Magens im Vordergrund stehen. Der Anatomie der Magengefäße außerhalb der Magenwand gibt es kaum noch Neues hinzuzufügen. Der Magen liegt in einem Geflecht großer, miteinander anastomosierender Gefäße. Die Arteria gastrica sinistra (Truncus coeliacus) läuft - nach der Abzweigung mehrerer Äste zum Ösophagus - an der kleinen Kurvatur herab, teilt sich zumeist in zwei Äste und anastomosiert mit der ebenfalls zweigeteilten Arteria gastrica dextra (Arteria hepatica, Truncus coeliacus). Beide Arteriae gastricae geben während ihres Verlaufes 3-5 Äste zur Magenwand ab. Ein ähnliches Gefäßnetz wird an der großen Kurvatur gebildet von der Arteria gastroepiploica dextra (Arteria gastroduodenalis, Arteria hepatica) und der Arteria gastroepiploica sinistra (Arteria lienalis; von dieser zusätzlich Arteriae gastricae breves zum Magenfundus). Auch dieser Gefäßbogen gibt zahlreiche Äste zum Magen ab und anastomosiert zudem mit den Gefäßen der kleinen Kurvatur (144; 11; 98). Die Abzweigungen der Magengefäße verlaufen eine kurze Strecke in der Serosa der Magenwand, durchbrechen dann die Muskelschicht und gehen in der Submucosa ausgedehnte Anastomosen ein.

2. Erforschung des genaueren Verlaufes der Mucosaarterien:

Insbesondere der weitere Verlauf der Gefäße innerhalb der Mucosa, an die ja die verschiedensten funktionellen Leistungen gebunden sind, stand immer wieder im Mittelpunkt des Interesses. Eine der ersten bedeutenden Arbeiten auf diesem Gebiet war diejenige von Arnold (6). Danach folgten einige kurze, wenig genaue Hinweise auf die Verteilung der Blutgefäße in der Magenwand. Erst von Disse (64) wurden 1904 die Äste in Submucosa und Mucosa bestimmt und ausgemessen. Auf Grund seiner Untersuchungen kam er zu der Überzeugung, daß die Mucosagefäße Endarterien seien. Er glaubte, diese Endarterien würden im ruhenden Magen stark geschlängelt die Muscularis mucosae durchbrechen.

Sobald die Magenwand durch die Nahrung gedehnt würde, würden die Arteriolen gestreckt und dadurch der Gefäßwiderstand gesenkt und die Mucosadurchblutung erhöht. Wenn sich der Magen entleerte, würde sich die Magenmuskulatur kontrahieren, und durch den dadurch ausgeübten Druck würden die Gefäße wieder ihre geschlängelte Form annehmen.

Reeves (144) hat 1920 diese Schlüsse bekräftigt und die Arbeit Disse's weitergeführt und auf einige Besonderheiten der Blutversorgung der kleinen Kurvatur hingewiesen: Die Muscularis mucosae sei hier dicker, wodurch vor allem im kontrahierten Magen dickere Muskelstränge entstünden; die Arterien in der Submucosa hätten hier einen geringeren Durchmesser und gingen weniger Anastomosen ein als jene der Vorder- und Hinterwand des Magens; die Mucosaarterien entsprängen direkt der Arteria gastrica sinistra und dextra und nicht einem Plexus submucosus; sie seien länger, enger und mehr geschlängelt als anderswo. Als weiteren Punkt stellte Reeves heraus, daß an der kleinen Kurvatur nicht wie in den anderen Magenteilen die Schleimhautfalten bei stärkerer Magenfüllung verstreichen, sondern zwei Längsfalten (Waldeyer: "Magenstraße") permanent bestehen. Der Gefäßwiderstand wird hier also nicht herabgesetzt, sodaß der Blutfluß langsamer (Gefahr der Thrombose) und die Blutversorgung geringer ist als in irgendeinem anderen Magenteil. Durch diese relative Ischämie sei natürlich - so schließt Reeves - die kleine Kurvatur besonders anfällig bei Störungen der Blutversorgung, wie z.B. einer Reduktion des Gesamtdurchflusses, einer teilweisen Okklusion von kleineren Arterien oder Venen, oder einer Umverteilung des Blutes in andere Magenteile. Dadurch erklärte Reeves auch die überaus häufige Lokalisation des Ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur.

Während Reeves' Untersuchungen in einigen Punkten bestätigt wurden, wurden auf der anderen Seite auch Gegenbeweise vorgestellt, wie z.B. von Delaney (52), der mit der⁴²K-Clearance-Methode die Durchblutung der kleinen Kurva-

tur - getrennt nach Magenschichten - mit der der vorderen und hinteren Wand des Magens verglichen und keine signifikanten Unterschiede finden konnte. Delaney wies jedoch darauf hin, daß durch ihre Länge und Schlingelung die Mucosagefäße besonders durch Obstruktionen gefährdet seien und aus diesem Grund eine Ulcusdisposition entstehen könnten.

Einen wichtigen Schritt weiter in der Erforschung der Mucosaarterien kam Djørup (65), der 1922 in einer langwierigen, sorgfältigen Arbeit 23 Mägen feingeweblich untersuchte und feststellte, daß die Mucosaarterien keine Endarterien sind, sondern auf beiden Seiten der Muscularis mucosae reichlich anastomosieren.

1949 fertigten Barclay und Bentley (9) Arteriographien der Magenwand an und untersuchten dann Schnitte mikroskopisch. Sie beschreiben (Abb. 3) einen Hauptplexus in der Submucosa (mit bloßem Auge sichtbar). Diese Gefäße sind so verzweigt, daß die Injektion durch eine einzige Arteria gastrica oder gastroepiploica ausreicht, um den ganzen Gefäßplexus der vorderen und hinteren Magenwand zu füllen. Von diesem Plexus gehen kleinere Gefäße aus, durchbrechen die Muscularis mucosae und bilden ein kompliziertes Geflecht in der Mucosa.

Da sich in den Probestücken von Operationsmägen (im Gegensatz zu Leichenmägen) die Mucosagefäße nicht darstellen ließen, mußte man schließen, daß die Injektion von den Arterien der Submucosa auf einem einfacheren Weg als dem über das Mucosanetzwerk direkt in die Venen floß. Diese arteriovenösen Anastomosen müssen unter Kontrolle des autonomen Nervensystems stehen, da sich die Shunts nach Spinalanästhesie nicht mehr öffnen und die Injektion die reiche Blutversorgung der Mucosa darstellt.

Eine ausführliche Untersuchung über Arterien, Venen und arteriovenöse Anastomosen im menschlichen Magen unternahmen 1951 Barlow, Bentley und Walder (11). Sie verglichen den Gefäßverlauf in verschiedenen Magenabschnitten (an

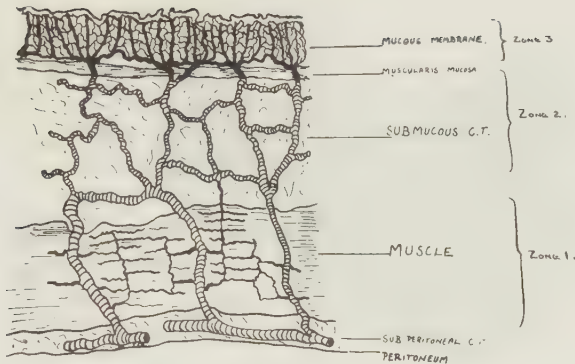


Abb. 3: Diagramm eines lichtmikroskopischen Bildes der injezierten Leichenmagenwand. Zone 1 zeigt Hauptgefäße, die Subperitoneum und Muscularis durchqueren. In Zone 2 (Submucosa) finden die ausgedehnten Anastomosen kleinerer Gefäße statt. Am Übergang zur Zone 3 (Mucosa) befinden sich die arteriovenösen Shunts.

Aus: Barclay et al., 1949 (9).

der kleinen Kurvatur entspringen die Schleimhautarterien nicht aus einem Submucosaplexus, sondern haben ihren Ursprung außerhalb der Magenwand) und wiesen ebenfalls auf die a-v-Kanäle hin, die einerseits große Blutmengen an die Mucosa heranbringen, andererseits das Blut in der Magenwand von einem Punkt zu einem anderen umleiten können.

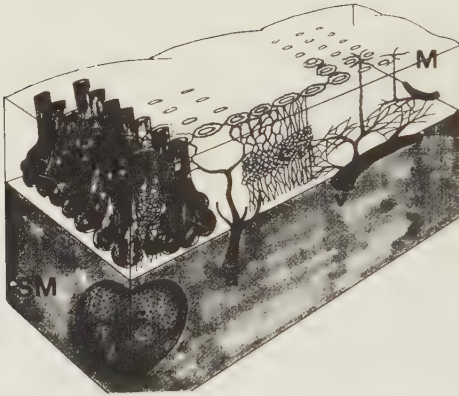


Abb. 4: Verlauf der Gefäße in der Mucosa des menschlichen Magens. (a) Arterien, (v) Venen, (c) Kapillaren, (M) Mucosa, (SM) Submucosa, (GP) Magengrübchen, (GG) Magendrüsen, (LF) Lymphknoten.
Aus: Pace, 1971 (133).

1971 beschrieb Pace (133) das Bild der Schleimhautgefäße, wie es sich ihm nach Farbinjektion dargeboten hat (Abb. 4). Die Arterien verzweigen sich an der Mucosa-Submucosa-Grenze, ziehen durch die Mucosa und unterteilen sich etwas oberhalb der Mündung der Magendrüsen in die Foveolae gastricae. Dann gehen sie in den Räumen zwischen den Magengrübchen in dicke, gewundene Kapillaren über. An der Oberfläche bilden sie den subepithelialen Kapillarplexus, der sich zirkulär um die Foveolae verzweigt. Aus diesem Ple-

xus wie auch aus den dickeren, geschlängelten Gefäßen entspringen feine Kapillaren, die zwischen den Grübchen abwärts laufen. Unterhalb der Mündung der Drüsen in die Grübchen und um die Drüsenhäuse formen sie ein außerordentlich dichtes Geflecht ("intermediate capillary plexus"). Aus diesem kommen wiederum feinere Kapillaren, ziehen durch die interglandulären Räume abwärts, verzweigen sich und umgeben die Drüsenkörper mit einem "periglandulären Netzwerk". Dieses entleert sich in einen basalen, subglandulären Plexus.

Die Wurzeln der Venen bilden sich aus den großen Kapillaren des oberflächlichen Netzwerkes, fließen an der Mucosa-oberfläche an einem Punkt zu einer Venole zusammen. Diese zieht an Durchmesser zunehmend vertikal zwischen Grübchen und Drüsen durch die Mucosa und ergießt sich in einen weit verzweigten venösen Plexus innerhalb der Submucosa.

3. Frage der Ulcuse Entstehung:

Parallel zu den Experimenten zur Erforschung der Anatomie der Magen Gefäße wurden in den letzten Jahrzehnten immer wieder Theorien entwickelt, die die Pathologie der Gefäße als Ursache des Ulcus ventriculi in den Vordergrund stellten.

Allerdings fand während des letzten Jahrhunderts die Entzündungstheorie (aufgestellt von Broussais 1808 und von Cruveilhier 1821) zunächst breitere Anerkennung. Konjetzny (114) griff diesen Erklärungsversuch 1947 wieder auf, und auch neuere Publikationen betonen die Bedeutung entzündlicher Veränderungen. Skarstein und Svanes (159) haben durch subseröse Injektion von Azetessigsäure bei Katzen Magenulcera erzeugt. Sie fanden um das Ulcus herum eine erhöhte Mucosadurchblutung, was - so Skarstein - nicht überraschend sei, wenn man bedenke, daß es sich bei einem Geschwür um einen entzündlichen Zustand handle. Bei einer akuten Entzündung würden ja "Entzündungsmediatoren" freigesetzt (wie Histamin, Serotonin, Kinin, Prostaglandine),

die Vasodilatation und somit Hyperämie bewirken.

Du Plessis (139) untersuchte 75 Resektionsmägen. Da er in fast allen Fällen das Gebiet um das *Ulcus ventriculi* im Sinne einer chronischen Gastritis verändert sah, bezeichnete er die Gastritis (selbst verursacht durch duodenalen Reflux) als den Primäraffekt. Sobald der alkalische Duodenalininhalt die Schleimschicht und Schleimzellen der Mucosa geschädigt habe, hätten Pepsin und Säure freien Kontakt zu den Epithelzellen.

Damit spricht Du Plessis die Magensäure an, die in der "peptischen Theorie" - begründet 1852 von Günzburg (79) - die Hauptrolle spielt: "Ohne Säure kein peptisches Ulcus". Obwohl bei Patienten mit Magengeschwüren gehäuft eine chronisch-atrophische Gastritis vorkommt und sich entsprechend der Ausdehnung dieses Prozesses eine Reduktion der Beleg- und Hauptzellen und damit auch des HCl-Pepsin-haltigen Magensaftes findet, reicht dieser Magensaft dennoch aus, um Schleimhautläsionen zu verursachen (158). Die experimentelle Bestätigung der Säuretheorie wurde durch die Erzeugung von *Ulcer*a durch HCl oder auch Histamin wiederholt geliefert.

In Versuchen an Kaninchen konnten Demling und Zach (63) zeigen, daß eine totale Drosselung der Blutzufuhr (*Arteria coeliaca*) in der Regel ein augenblickliches Abfallen der Säurewerte hervorruft, was verständlich ist, wenn man annimmt, daß zur Bildung von Salzsäure Sauerstoff notwendig ist. Drosselt man jedoch die Arterie nur so, daß der Magen hypoxämisch wird, entsteht in den meisten Fällen ein vorübergehender, häufig aber ein langanhaltender Säureanstieg (62). Diesen Anstieg der Acidität im relativen Sauerstoffmangel könnte man - laut Demling/Zach - durch die Freisetzung einer (vielleicht histaminartigen) Substanz erklären, die ihrerseits erst den adäquaten Reiz für die Belegzellen bildet.

Somit wäre also die Anoxie, die veränderte Gefäßdurchblutung, das primäre Kriterium. Dies leitet über zur bereits

oben erwähnten, letzten der drei "klassischen Theorien" des 19. Jahrhunderts, der Infarkt-Gefäß-Theorie Virchows (171): "...Es scheint mir nicht ganz richtig zu sein, wenn Günzburg die Zerstörung der Magenhäute auf eine quantitative Anomalie der Absonderung freier Säure... bezieht... Fände eine solche Einwirkung auf die unversehrte, lebende Magenschleimhaut statt, so könnte es gewiß nicht in Form eines meist sehr umgrenzten und beschränkten Geschwürs stattfinden...so scheint es mir doch unerläßlich anzunehmen, daß an der Stelle, wo die Corrosion stattfinden soll, die Magenschleimhaut schon eine Veränderung erfahren hat, daß insbesondere die Circulationverhältnisse an einer solchen Stelle unterbrochen oder doch arg gestört sind... so fehlen natürlich auch die Möglichkeiten zu einer regelmäßigen Neutralisation der eindringenden Säure durch die Alkalien des Blutes und es wird die Anätzung geschehen... Die häufigste Ursache dieser Art sind unzweifelhaft die hämorrhagischen Infiltrationen der Magenwand, jedoch weniger die durch die Kontraktion der Muskelhäute, als vielmehr die durch Erkrankung und Verstopfung der Arterien oder Stauungen des Blutes entstehenden..."

Diese vor über 100 Jahren verfaßten Thesen müssen in den meisten Punkten heute noch als gültig angesehen werden. Widerlegt wurde die Diffusion der Säure in die Mucosa (wo sie durch das Blut neutralisiert werden sollte), vor allem durch Hollanders Abhandlung über die "two-component mucous barrier" (92), die eben dieses Eindringen von Säure verhindern soll. Der erste Anteil dieser Mucosaschranke ist eine visköse Schleimschicht, die vom Mucosaepithel sezerniert wird. Auf Grund seiner charakteristischen Eigenschaften wie Adhäsion, Kohäsion (er spannt sich wie eine Brücke über die Öffnungen der Krypten), Viskosität, Adsorptionskraft und Fähigkeit zur Säureneutralisation bildet der Schleim eine wirksame Abwehr gegen die Magensäure. Die Zellkomponente der Mucosabarriere liegt direkt unter der Schleimschicht und wird von den Oberflächenepithelien

und Foveolarzellen bis herab zu den Krypten gebildet. Normalerweise sorgen diese Zellen für den Nachschub an Oberflächenschleim. Sobald jedoch irgendein Agens die Schleimschicht durchdringen sollte, schilfern die Epithelzellen ab und geben dabei einen äußerst zähen Schleim frei, der die äußere Schleimschicht verstärken hilft. Einer gesunden Schleimhaut gelingt es in kürzester Zeit, den Epitheldefekt durch neue Zellen zu decken. Allerdings weist auch Hollander darauf hin, daß ein Ausfall der Mucosabarriere wohl auf Gefäßfaktoren zurückzuführen sei, auf lokale Ischämie, Ablagerung von Stoffwechselprodukten, arteriovenöse Shuntmechanismen.

Ursprünglich wurden als "Gefäßfaktoren" in der Pathogenese des *Ulcus ventriculi* nur grobmechanische Gefäßverschlüsse in Betracht gezogen (135; 32; 136). Ergänzend wurden bald funktionelle Zirkulationsstörungen diskutiert, wie Arteriolenkrampf (109), oder Spasmen der *Muscularis propria* (Key, 1870). Rössle (149) und von Bergmann (19) sahen nervöse Reflexvorgänge als Ursache funktioneller Kreislaufstörungen an.

Auf einen Zusammenhang zwischen Besonderheiten der Gefäßversorgung der menschlichen Magenwand und der *Ulcus*pathogenese wurde erstmalig von Disse (64) aufmerksam gemacht. Seine Befunde wurden von Djørup (65) bestätigt. Reeves (144) versuchte, gefäßmorphologische Eigenheiten der kleinen Kurvatur, also der Prädilektionsstelle des *Ulcus ventriculi*, herauszustellen. Schließlich untersuchten Barclay und Bentley (9) sowie Barlow et al. (11) die arteriovenösen Anastomosen der Magenwandgefäße und ihre Bedeutung für das *Ulcus*.

Der genauere Einbau der Blutgefäße in die Wand des menschlichen Magens wurde von Wanke (174) untersucht. Er beschrieb einen speziellen, periadventitiell angeordneten, elastisch-muskulären Begleitapparat. Elastische Fasern und Muskelfasern umgeben Arterien und Venen wie ein gekreuztes Schengitter, während weitere Fasern dieses Geflecht im Bin-

degewebe von Subserosa und Submucosa verspannen und damit den Gefäßverlauf - normalerweise - optimal den einzelnen Kontraktionsphasen der Organwand anpassen. Bei einem Vergleich verschiedener Wirbeltiergruppen fand Wanke vorwiegend bei jenen Spezies chronisch verlaufende Magengeschwüre, deren Gefäßeinbau mit Hilfe differenzierter Sonderstrukturen erfolgt. Er erkannte zwar die "dynamisch-radikulären" Magengefäße, die mit funktionellen perivasalen Begleitstrukturen versehen sind, als "sklerosegefeit" (primäre Sklerose praktisch nur im Rahmen des Diabetes mellitus) (173), bei seinen Untersuchungen an pathologisch veränderten Mägen fand er aber, daß der komplizierte Begleitapparat für entzündliche, degenerative und traumatische Schädigungen überaus anfällig ist ("Desintegration der elastisch-muskulären Haftpunkte") (174). Weiter überlegte Wanke, daß Spasmen der Begleitmuskelfasern zu empfindlichen lokalen Durchblutungsstörungen führen können (172).

Einen Überblick über die meisten der bereits erwähnten Punkte gibt Palmer (134). In seiner Abhandlung diskutiert er lokale und allgemeine Gefäßerkrankungen, anatomische Besonderheiten, Okklusion der großen Magengefäße, Embolien der Arteriolen der Mucosa (in neuerer Zeit z.B. auch von Seirafi (156) experimentell dargelegt), Blutstauung und Hämorrhagien der Mucosa (Harjola (83) konnte durch Hypoxie und auch durch Hämorrhagie Ulzera erzeugen), sowie den intramuralen arteriovenösen Shuntmechanismus.

Obwohl schon über ein Jahrhundert lang eine Vielzahl von Veröffentlichungen über dieses Thema der Pathogenese des Ulcus ventriculi erschien, ist seine Problematik noch nicht gelöst, und neueste Arbeiten (164) zeigen das immer noch bestehende Interesse an der Ursache des Magengeschwürs.

4. Überlegungen zur Beziehung Magenschleimhautdurchblutung -

H⁺-Sekretion:

Nicht nur für die Frage nach der Ulcusgenese ist die Beziehung zwischen Schleimhautdurchblutung und Sekretion des Magens von Bedeutung. In den sechziger Jahren war es vor allem Jacobson, der sich intensiv mit diesem Problem beschäftigte (97;102). Er überlegte folgende Möglichkeiten (98):

1. Einem auf neuralem oder pharmakologischem Wege bewirkten Anstieg der Sekretion folgt wegen der erhöhten metabolischen Aktivität eine Zunahme der Schleimhautdurchblutung.
2. Die primäre Zunahme der Mucosadurchblutung bewirkt und unterhält den Anstieg der Sekretion.
3. Es besteht kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Durchblutung und Sekretion.

Die Untersuchungen, die sich während der letzten 50 Jahre mit der Beziehung Durchblutung - Sekretion befaßten, konnten bis jetzt keine Klärung bringen. Als schwerwiegende Argumente gegen eine solche Beziehung werden Experimente angeführt, in denen die Durchblutung gemessen wurde, während man die Sekretion mit Mitteln stimulierte oder hemmte, deren Wirkung auf die Sekretion bekannt war. In diesen Versuchen sollen Sekretionsstimulatoren (Histamin, Acetylcholin) die Durchblutung erniedrigt oder unverändert gelassen haben; Sekretionshemmer (Katecholamine) dagegen haben die Durchblutung erhöht oder ebenfalls nicht beeinflußt (119;129;39). Es zeigen sich in diesen Arbeiten allerdings einige Unzulänglichkeiten. So konnte in Menguy's (129) Versuchen nicht die Mucosadurchblutung direkt gemessen werden. Es bestand also die Möglichkeit einer Umverteilung des Blutes innerhalb der Magenwand zugunsten des sezernierenden Anteils. Außerdem wurden die Narkose, das Operationstrauma am Magen und seinen Gefäßen sowie der postoperative Schock nicht bedacht.

Zu den Veröffentlichungen, in denen dagegen eine direkte Beziehung zwischen Sekretion und Durchblutung des Magens

unterstrichen wird, gehört die Arbeit von Thompson und Vane (170): Der mechanisch erhöhten Durchblutung folgte ein Anstieg der Sekretionsrate. Ähnliche Beobachtungen machten Cutting et al. (48): Histamin erhöhte sowohl Durchblutung als auch Sekretion. In Abb. 5-7 führen Histamin, Pitressin, Isoproterenol zu parallelem Verhalten von Durchblutung und Sekretion (100). Jacobson fand immer, wenn die Sekretion stimuliert wurde, einen korrespondierenden Anstieg der Mucosadurchblutung, und, sobald die Sekretion gehemmt wurde, einen Abfall der Schleimhautdurchblutung. Abb. 8 zeigt eine Auswahl von Arbeiten, in denen gleichgerichtete Wirkungen auf Sekretion und Durchblutung gefunden wurden (27).

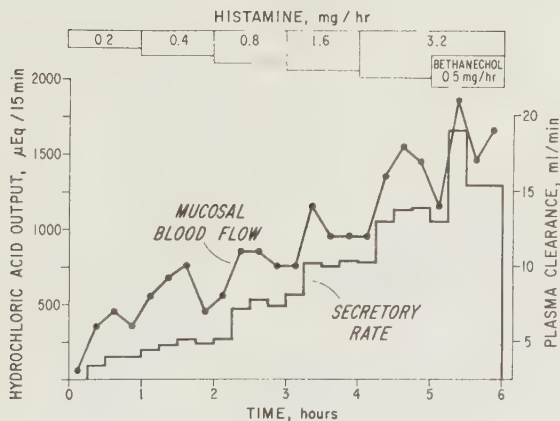


Abb. 5

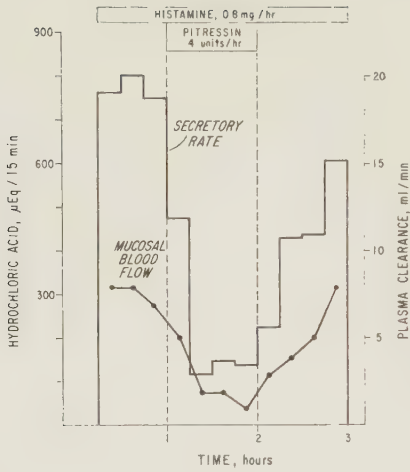


Abb. 6

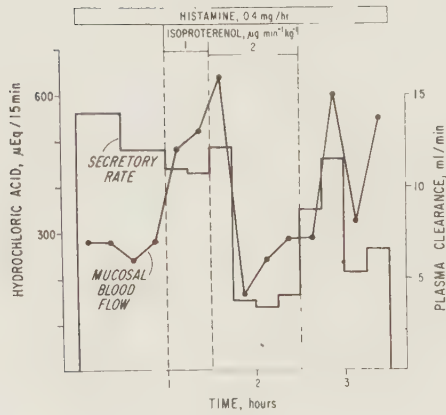


Abb. 7

Abb. 5: Ergebnisse eines Experimentes, in dem die stufenweise Dosiserhöhung von Histamin eine Zunahme von Sekretion und Mucosadurchblutung bewirkt.

Aus: Jacobson et al., 1965 (100).

Abb. 6: Pitressin hemmt sowohl Sekretion als auch Schleimhautdurchblutung.

Aus: Jacobson et al., 1965 (100).

Abb. 7: $1\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ Isoproterenol ruft eine Vasodilatation ohne Änderung der Sekretion hervor, während bei der doppelten Dosis Sekretion und Durchblutung parallel abnehmen.

Aus: Jacobson et al., 1965 (100).

	Effects on		Reference
	Blood Flow	Secretion	
Secretagogues			
Pentapeptide (gastrin)	↑	↑	7, 8, 18, 25
Extracted gastrin	↑	↑	7
Histamine	↑	↑	8, 10, 13, 15, 30
Epinephrine	↑	↑	22, 23
Secretory inhibitors			
Norepinephrine ...	↓	↓	22, 23
Vasopressin	↓	↓	10, 18, 23
Prostaglandin E ₁ ...	↓	↓	24
Cyclic AMP	↓	↓	24
Gastrone	↓	↓	9

Abb. 8: Auswirkung verschiedener Pharmaka auf Sekretion und Schleimhautdurchblutung.

Aus: Bynum et al., 1971 (27).

Jacobson führte 1962 (101) Versuche an Hunden durch, wobei alle Magengefäße bis auf die Arteria gastrica sinistra unterbunden wurden, und in dieser durch einen Pumpmechanismus die Durchblutung auf verschiedenen Stufen konstant gehalten wurde. Bei unverletztem Vagus war die Sekretionsrate direkt abhängig von der Durchblutung. Nach einer Vagusligatur war die Sekretion nur gering, und Änderungen der Durchblutung hatten keinen Einfluß mehr auf die Sekretion (Abb. 9). Histamin erhöhte die Sekretion unabhängig von der Vagusligatur und auch unabhängig von der Durchblutung. Jacobson schloß daraus, daß Histamin nicht nur als Vasodilatator wirkt, sondern in erster Linie direkt die sezernierenden Zellen beeinflußt. Eine weitere Wirkungsmöglichkeit des Histamin zogen Peters und Womack (138) in Erwägung: Histamin schließt die submukösen Shunts, was zu einer Umverteilung des Blutes in die Mucosa führt. Peters und Womack hatten nämlich zeigen können, daß die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz der Magengefäße durch Histamin ansteigt. Delaney et al. konnten 1962 (53) diese Vermutung über die durch Histamin bewirkte Durchblutungs-erhöhung in der Mucosa auf Kosten der Muscularis und Serosa bestätigen.

Man hat immer wieder versucht, die Beziehung Durchblutung - Sekretion aufzuhellen, indem man die Auswirkung verschiedener pharmakologischer und physiologischer Substanzen (z.B. Histamin, Pentagastrin, Gastrin, Histaminantagonisten, Sekretin, Glucagon, Norepinephrin, Isoproterenol, Prostaglandine) auf die Mucosa verfolgte. Es würde zu weit führen, all diese Literaturstellen nennen zu wollen (zum Teil werden sie bei Lanciault (115) oder bei Koch (111) erwähnt). Da die Ergebnisse oft sehr differierten - dieselbe Substanz führte bei verschiedenen Autoren zu Anstieg, Abfall oder überhaupt keiner Änderung von Sekretion bzw. Durchblutung -, konnten sie nicht allzuviel zur Klärung des Problems beitragen. Ein Grund für das Fehlschlagen solcher Versuche mag wohl - wie schon angedeutet - darin liegen, daß man

entweder anstelle der Schleimhautdurchblutung die totale Magendurchblutung (arteriell oder venös) gemessen hat, oder aber Sekundäreffekte an der Mucosa als Meßkriterien heranzog (wie z.B. Farbe und Temperatur der Schleimhaut oder Größe der Schleimhautgefäße). Folglich mußte man zunächst danach trachten, eine Methode zur direkten und quantitativen Messung der Schleimhautdurchblutung des Magens zu finden.

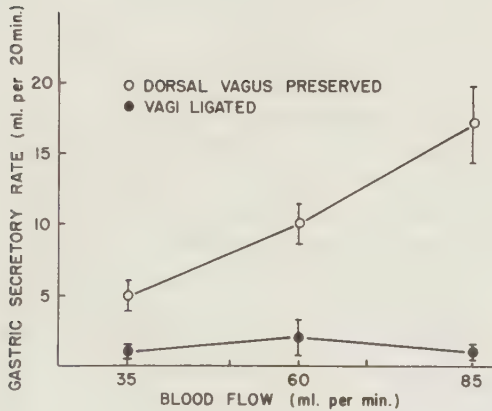


Abb. 9: Auswirkung von Durchblutungsänderungen auf die Magensekretionsrate bei intaktem und unterbundenem Vagus.

Aus: Jacobson et al., 1962 (101).

B) Methoden zur Messung der Magenschleimhautdurchblutung

Schon bald lenkten die anatomischen Besonderheiten der Magengefäße das Interesse der Physiologen auf eine zufriedenstellende Messung der Magenschleimhautdurchblutung. Die Definition von "zufriedenstellend" sollte sich jedoch von Untersucher zu Untersucher ändern.

1. Messung der totalen Durchblutung; indirekte Methoden;

Gasabsorption:

Als unzureichend für die Anforderungen, die man an die Versuche stellte, muß man die (arterielle oder venöse) Messung der totalen Magendurchblutung bezeichnen. Diese elektromagnetische Durchblutungsmessung kann nicht unterscheiden zwischen der Durchblutung der Schleimhaut und der der restlichen Magenwand. Zwar berichten Harper et al. (84) von einem parallelen Verhalten von totaler und Schleimhautdurchblutung. Bei Swan und Jacobson (161) wird diese Beziehung aber bestritten. Eine weitere Arbeit von Jacobson et al. (102) zeigt vier Experimente, in denen die stufenweise Dosiserhöhung von Histamin zu einem sechsfachen Anstieg der Mucosadurchblutung führt, während sich die totale Durchblutung nicht signifikant ändert (Abb. 10).

Auch bei verschiedenen Versuchsbedingungen war es Jacobson nicht möglich, einen Zusammenhang herzustellen zwischen Sekretionsänderungen und totaler Magendurchblutung. Er weist darauf hin, daß die Ergebnisse der Forscher vergangener Jahre deshalb so widersprüchlich waren, weil man anstelle der Schleimhautdurchblutung die totale Blutversorgung des Magens zur Sekretionsleistung in Beziehung setzen wollte.

Weitere unzulängliche Methoden zur Messung der Schleimhautdurchblutung waren die "indirekten". Man maß stellvertretend für die tatsächliche Durchblutung Indikatoren wie die Farbe der Mucosa oder deren Temperatur oder den Durchmesser der Mucosagefäße (146).

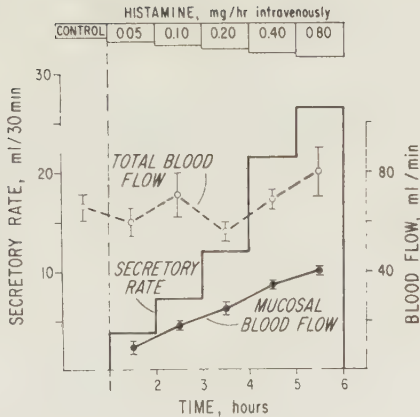


Abb. 10: Einfluß abgestufter Histamindosen auf Sekretion, Schleimhaut- und Gesamtdurchblutung bei Heidenhain-pouch-Hunden. Die totale Durchblutung unterschied sich nicht von den Kontrollwerten, während Sekretion und Mucosadurchblutung signifikant anstiegen.
Aus: Jacobson et al., 1967 (102).

Nur erwähnt werden soll die Schätzung einer Durchblutung durch Gasabsorption (vorgetragen von Forster (71)). Laut Forster hängt der Anteil, zu dem ein biologisch inertes Gas (wie N_2O oder Azetylen; Äthylchlorid; Rosenkrantz et al.(147)) aus einem geschlossenen Gasraum (z.B. einem mit Gas gefüllten Abschnitt des Gastrointestinaltraktes) absorbiert wird, zumindest zum Teil von der Durchblutung des umgebenden Gewebes ab. Radioaktives Xenon oder irgend-

ein anderes radioaktives Gas könnte nach Forster's Vorschlag vorteilhaft verwendet werden, da das im Darm verbleibende Gas leicht auf Grund seiner Radioaktivität von außen gemessen werden könnte.

2. Fraktionierte Verteilung von Isotopen (54;111;95;77):

Diese Methode wurde vor fast 20 Jahren von Sapirstein (155) entwickelt und baut auf das Fick'sche Prinzip auf. Sapirstein beobachtete, daß die Verteilung von Isotopen wie K^{42} oder Rb^{86} in Organen nach intravenöser Injektion für kurze Zeit konstant bleibt. Er schloß, daß die Verteilung des Isotops auf die Organe der Verteilung des Gesamtblutvolumens auf die Organe entsprechen müßte. Nach Sapirstein's Technik wird eine bestimmte Menge Isotop i.v. injiziert. Das Herzschlagvolumen wird mit der Indikatorverdünnungsmethode gemessen. Sofort nach der Verteilung des Isotops (1 min bei Ratten (80), 3 min bei Hunden (51)) wird das Versuchstier getötet. Die Durchblutung wird wie folgt berechnet (80):

1. flow fraction (% des Herzschlagvolumens zum Magen)

$$= \frac{\mu\text{Ci } Rb^{86} \text{ im Magen} \times 100}{\mu\text{Ci } Rb^{86} \text{ injiziert}}$$

2. total gastric blood flow (ml/min)

= flow fraction x cardiac output

3. Schleimhautdurchblutung (ml/min)

$$= \frac{\mu\text{Ci } Rb^{86} \text{ in Mucosa von 1g Korpus}}{\mu\text{Ci } Rb^{86} \text{ in 1g Korpus}} \times \text{Durchblutung des Korpus}$$

Mit dieser Methode untersuchten Delaney und Grim (50) die totale Magendurchblutung sowie die Verteilung auf die einzelnen Wandschichten. Sie maßen als "total BF" 49ml/min x Organ ($\hat{=}$ 0,54ml/min x g); davon versorgten 80% den Korpus und 20% das Antrum. Das Korpusblutvolumen teilte sich auf in 70% zur Mucosa, 13% zur Submucosa und 15% zu Muscularis und Serosa.

Gegen Sapirstein's Verfahren wurden eine Reihe von Einwänden vorgebracht. So werden z.B. die Shuntmechanismen der

Magenwand (auf die im einleitenden Teil eingegangen wurde) außer Acht gelassen. Wenn das Blut über arteriovenöse Anastomosen die Magenwand wieder verläßt, führt es die Isotope erneut dem Gesamtblutkreislauf zu. Die Isotope können sich also nicht über die inneren Wandschichten verteilen und keinen Gleichgewichtszustand zwischen Blut und Gewebe erreichen. Folglich wird die Durchblutung unterschätzt. Eine weitere Unterschätzung der Durchblutung tritt ein, wenn eine Diffusionsbarriere zwischen Gewebe und Blutstrom (evtl. hervorgerufen oder verstärkt durch Pharmaka) die Verteilung des Isotops behindern sollte, oder auch, wenn der Blutstrom zu hoch ist für das "Fassungsvermögen" des Gewebes.

Ein anderer Nachteil der Isotopenmethode ist, daß das Isotop bei einem Durchgang durch ein Organ nicht zu 100% extrahiert wird, wie das bei einer Clearancetechnik gefordert werden sollte, ja bei den verschiedenen Versuchen nicht einmal zu einem konstanten Prozentsatz extrahiert wird.

Delaney und Grim (50) halten all dem entgegen, daß ein empirischer Beweis mehr zählt als theoretische Einwände. Sie sammelten das vom Magen abfließende Venenblut, maßen es volumetrisch und stellten fest, daß sich beim Vergleich mit der K^{42} -Clearance - die ja den arteriellen Zufluß bestimmt - kein signifikanter Unterschied ergab (Abb. 11). Weiterhin untersuchten sie die Blutverteilung innerhalb der Magenwandschichten durch Injektion mikroskopisch kleiner (16-20 μ) Glasperlen, die radioaktives Natrium (Na^{24}) enthielten. Ähnlich dem Verfahren der Lungenszintigraphie setzten sich die Perlen in den kleinen Gefäßen der Magenwand fest und zeigten dadurch die Durchblutung an. Wiederum ergaben sich dieselben Ergebnisse wie mit der K^{42} -Methode.

Nichtsdestoweniger konnte die Methode der fraktionierten Isotopenverteilung keine allzu weite Verbreitung finden. Der Hauptgrund ist sicher, daß das Versuchstier für die Messung getötet werden mußte. Dadurch war die Übertra-

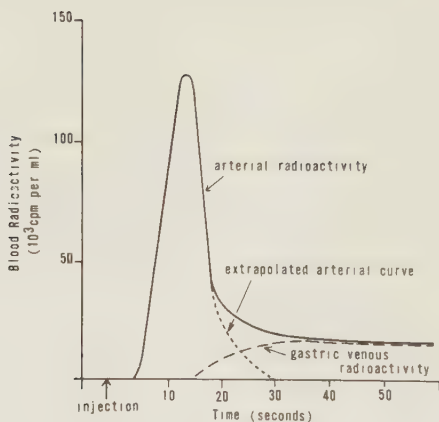


Abb. 11: Radioaktivität in arteriellem und venösem Magenblut als Funktion der Zeit. Die Flächen unter der extrapolierten arteriellen sowie venösen Kurve sind gleich groß. Folglich entspricht die Gewebsaufnahme an K^{42} der venösen Abnahme.
Aus: Delaney et al., 1964 (50).

gung der Untersuchungen auf den Menschen natürlich unmöglich. Doch auch die Ergebnisse der Tierversuche waren nicht befriedigend, da an jedem Tier nur 1 Versuch unternommen werden konnte. Man konnte sich demnach kein Bild machen von (spontanen oder pharmakologisch erzeugten) Änderungen der Durchblutung.

3. Krypton⁸⁵-Clearance:

Krypton ist ein inertes Gas. Nach intraarterieller Injektion diffundiert es durch die Kapillarwände bis ein Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe erreicht ist. Da Kr eine wesentlich geringere Affinität zu Blut als zu Luft hat, wird es bei der Passage der Lungenkapillaren vollständig ausgeschieden ("ausgeatmet"). Die arterielle Kr-Konzentration wird also auf Null fallen, sobald die Injektion unterbrochen wird. Das Isotop diffundiert aus dem Gewebe in die Kapillaren zurück und fließt mit dem venösen Blut ab. Diese Abflußrate hängt ab von der Blutversorgung und kann über die β -Strahlung des Kr⁸⁵ mit dem Geiger-Müller-Zähler bestimmt werden (Abb. 12).

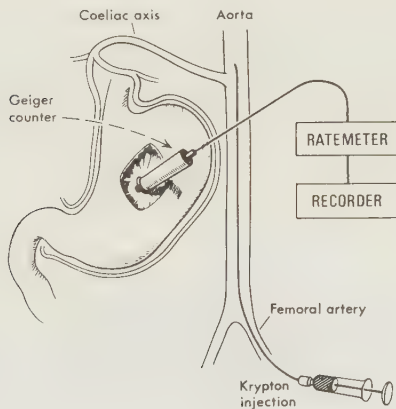


Abb. 12: Versuchspräparation zur Messung der Magenschleimhautdurchblutung mit der Kr-Methode.

Aus: Bell et al., 1967 (15).

Da der Geiger-Müller-Zähler direkt auf die freigelegte Mucosa gesetzt wird, und die Schleimhaut eine Dicke von ca. 1mm (0,38-0,95 (145)) hat, kann man annehmen, daß nahezu ausschließlich die Durchblutung der Schleimhaut erfaßt wird. Bell und Battersby, die diese Methode beschrieben, haben mit ihr z.B. auch die Auswirkung des arteriellen pCO_2 , verschiedener Pharmaka (unter anderem Histamin und Vasopressin) und der Vagotomie untersucht (13;14;15;16). Sie unterstrichen, daß die Kr-Clearance sich gut dazu eignet, da mit ihr mehrere Versuche an einem Tier, also beispielsweise vor und nach Pharmakagabe oder Vagusligatur, durchgeführt werden können. Nicht nur "Momentanaufnahmen", sondern auch Änderungen der Durchblutung können registriert werden.

4. Heat-Clearance:

Bell und Shelley verglichen 1968 (17) Heat-Clearance- und Krypton-Clearance-Methode am Tier. Sie untersuchten die Einflüsse von Histamin, Antihistamin, Pentagastrin, Vasopressin und Vagotomie auf die Mucosadurchblutung (Abb. 13-16). Sie fanden, daß beide Methoden gut korrelierten. Dabei hatten sie eine Technik verwendet, die - bis auf geringe Abweichungen - der von Demling et al. (55) beschriebenen gleicht.

Demling berichtete bereits 1957 über eine "unblutige kalorimetrische Methode zur fortlaufenden Bestimmung der enteroportalen Durchblutung". Ausgehend von den Feststellungen Gibbs, Graysons und Hensels (73;74;89), daß die Messung der Wärmescheinleitfähigkeit eines Gewebes von der Durchblutung abhängig ist, entwarfen Demling und seine Mitarbeiter ein Gerät, mit dem es möglich ist, Durchblutungsänderungen an der Darmschleimhaut des Menschen thermoelektrisch zu messen (Abb. 17).

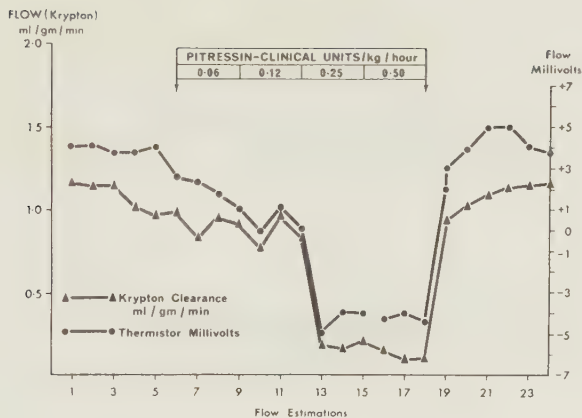


Abb. 13: Vergleich von Krypton⁸⁵-Clearance und Heat-Clearance.
Aus: Bell et al., 1968 (17).

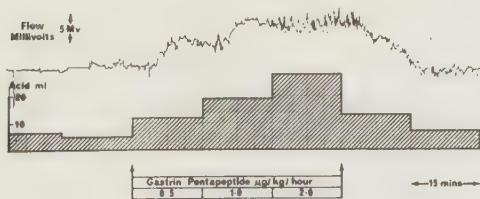


Abb. 14: Wirkung von Pentagastrin auf Schleimhautdurchblutung und Säuresekretion.
Aus: Bell et al., 1968 (17).

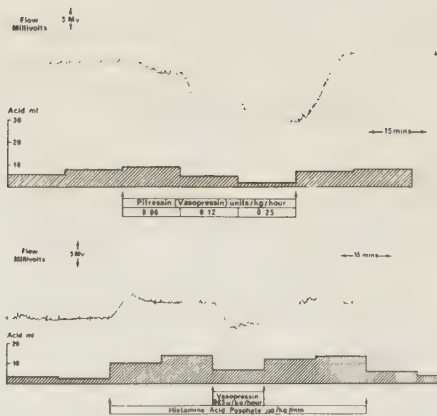


Abb. 15: Wirkung von Vasopressin,

Abb. 16: Wirkung von Histamin und Vasopressin auf Schleimhautdurchblutung und Säuresekretion.

Aus: Bell et al., 1968 (17).

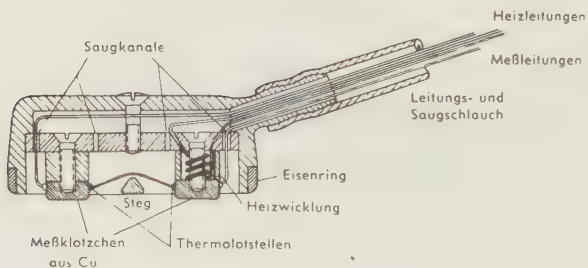


Abb. 17: Meßgerät für Durchblutungsänderungen an der menschlichen Magenschleimhaut.

Aus: Demling et al., 1962 (60).

Der Meßkopf besteht aus zwei kupfernen Meßklötzchen, die durch einen über den Steg ziehenden Konstantandraht verbunden sind, wodurch zwei Thermolötstellen entstehen. Eine der Lötstellen wird über eine isolierte Heizwicklung aufgeheizt. Kommen geheizte und nicht geheizte Lötstelle mit der Schleimhaut in Kontakt, so nimmt bei guter Durchblutung die Übertemperatur der geheizten Lötstelle deutlicher ab als bei geringerer Durchströmung. Der Temperaturunterschied ist ein Maß der Durchblutung. Schwankungen der Körpertemperatur gehen nicht in die Messung ein, da sie auf beide Lötstellen einwirken. 1957 konnte das Gerät nur in den unteren Darmabschnitten (Sigma, Rektum) verwendet werden. In Ösophagus, Magen und Dünndarm war die Motilität zu groß. Durch peristaltische Wellen wurde das aufgeheizte Kupferplättchen an eine andere, noch nicht erwärmte Schleimhautstelle verschoben. Dies bewirkte eine plötzliche Zunahme des Temperaturgefälles zur Mucosa hin, wodurch eine Zunahme der Wärmeleitfähigkeit vorgetäuscht wurde. Wenige Jahre später gelang es, durch Sog den Meßkopf an der Darmwand zu fixieren. Außerdem wurde ein Eisenring am Meßkopf befestigt, auf den ein Elektromagnet einwirkte, der der vorderen Bauchwand des Probanden anliegt (61;59;57). Dadurch wurde es möglich, auch die Durchblutung der Magenschleimhaut zu messen. Man setzte die Wärmeleitfähigkeit ($\lambda = \text{cal/cm} \times \text{sec} \times ^\circ\text{C} \times 10^4$) der Leichenschleimhaut gleich Null, und bezeichnete als "Ruhedurchblutung" den Mittelwert der während der ersten 10 Minuten des Versuche gemessenen Durchblutung. Die Differenz sollte 100% entsprechen. Nun erschienen eine Reihe von Veröffentlichungen, die mit der neuen Methode die Auswirkung verschiedener Pharmaka auf die Schleimhautdurchblutung des Magens untersuchten: Anticholinergika (57), Histamin, Alupent und kohlenensäurehaltige Getränke (56), Sympathiko- und Parasympathikomimetika (58). Eine Gegenüberstellung mit der anerkannten Aminopyrin-Clearance zeigt lineares Verhalten der beiden Methoden (Abb. 18) (113).

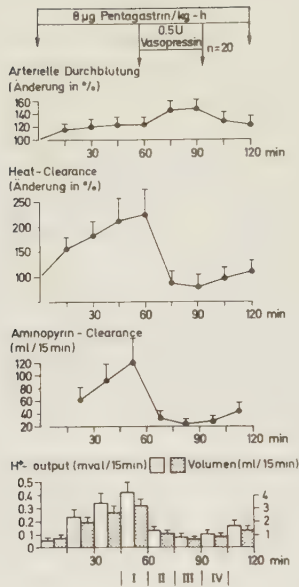


Abb. 18: Lineares Verhalten der mit der Heat-Clearance bzw. der mit der Aminopyrin-Clearance gemessenen Magenschleimhautdurchblutung unter Vasopressin. Aus: Koch et al., 1974 (113).

Im Vergleich zu vorher genannten Methoden besitzt die Heat-Clearance einige Vorteile:

1. Sie läßt sich am Menschen anwenden.
2. Die Messung der Säuresekretion ist gleichzeitig und unabhängig von der Durchblutungsmessung möglich.
3. Man kann kontinuierlich Durchblutungsänderungen messen.
4. Die Messung erfaßt im Höchstfall eine Tiefe von 1mm, also nur die Mucosa.

Als Nachteile werden angeführt:

1. Der Meßbezirk sei zu klein, so daß man keinen repräsentativen Eindruck von der Durchblutung der gesamten Magennucosa erhält.
2. Der Unterdruck, mit dem der Meßkopf an die Magenwand angesaugt wird, verändere die Durchblutung.
(Diese beiden Einwände konnte Koch (112) in einer größeren Versuchsreihe an Katzen widerlegen.)
3. Die Messung ist eine rein qualitative.

5. Jod¹³¹ und Technetium^{99m} als Clearancesubstanzen:

Bereits seit Jahrzehnten ist bekannt (121), daß anorganisches Jod nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in Speichel und Magensaft auf ein Vielfaches des Blutspiegels angereichert wird. Neuere Untersuchungen stammen z.B. von Alexander et al. (4) und Brown-Grant et al. (24). Letztere konnten zwischen J¹³¹-Clearance und totaler Magendurchblutung keinen Zusammenhang finden (Abb. 19).

Howell und Middelsworth (93) überprüften, durch welchen Ausscheidungsmechanismus Jod in den Magensaft gelangt. Sie machten folgende Beobachtungen:

1. Substanzen, die die Jodsekretion reduzieren (NaJ, NaSCN, NaClO₄), haben auf die Chloridsekretion keine Auswirkung.
2. Histamin bewirkt eine größere prozentuale Zunahme der Chloridsekretion.
3. Die basale Chloridclearance beträgt nur 2-12% der basalen Jodclearance.
4. Nach Hemmung der Jodclearance mit einer Substanz, die die Jodraffung in der Speicheldrüse unterdrückt, sinkt die Jodclearance auf die Höhe der basalen Chloridclearance.

Daraus schlossen sie, daß zwei Mechanismen für die Jodausscheidung in den Magensaft verantwortlich sind: ein spezifischer, der nur Jod ausscheidet und durch NaClO₄ gehemmt wird, und ein unspezifischer, der Jod und auch Chlorid ausscheidet und durch Histamin gehemmt wird (Abb. 20).

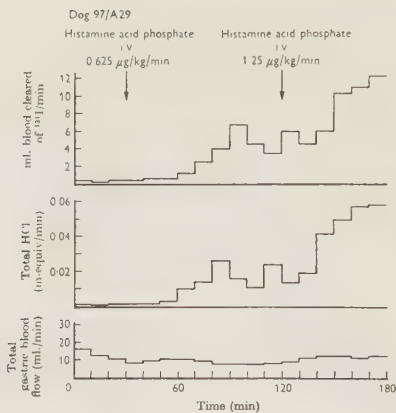


Abb. 19: Einfluß von Histamin auf Jodidclearance, Säuresekretion und Durchblutung.

Aus: Brown-Grant et al., 1965 (24).

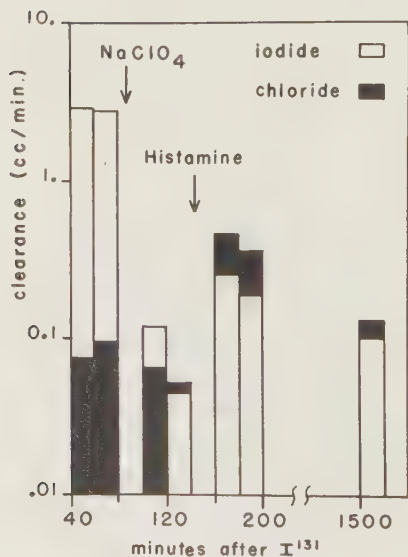


Abb. 20: Änderung der gleichzeitig bestimmten Jodid- und Chloridclearances nach Pharmakagabe.

Aus: Howell et al., 1956 (93).

Obwohl die Clearancemethode mit J^{131} am lebenden Tier und auch am Menschen anzuwenden ist, wiederholte und vor allem auch quantitative Messungen erlaubt, und zudem die Technik frappierend einfach ist (Messung der Radioaktivität in Blut und Magensaft, Berechnung der Clearance nach $Cl = G \times V / P$, Cl = Clearance, V = Magensaftvolumen, G bzw. $P = J^{131}$ -Konzentration in Magensaft bzw. Plasma), darf man über all diesen Vorteilen den Hauptpunkt nicht vergessen: Die J^{131} -Clearance mißt nicht das, was man ursprünglich untersuchen wollte, nämlich die Schleimhautdurchblutung. Jacobson (95) konnte das durch einen Vergleich mit der AP-Clearance (Aminopyrin-Clearance, siehe unten) beweisen (Abb. 21):

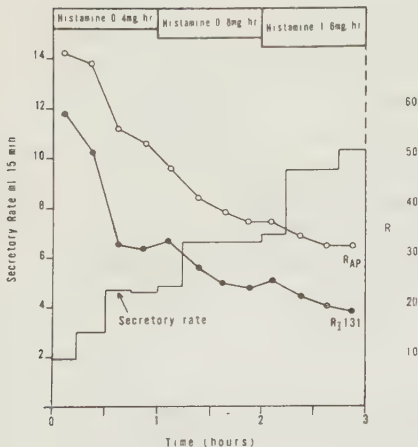


Abb. 21: Vergleich von J^{131} - und AP-Clearance im selben Heidenhain-pouch am narkotisierten Hund. Aus: Jacobson, 1968 (95).

Die Werte der J^{131} -Methode waren nur halb so hoch wie die der AP-Messung. Deshalb kann auch Jacobson's Vermutung, daß eventuell nur die Durchblutung des oberflächlichen Mucosaanteils durch die Jod-Clearance gemessen würde, die Bedeutung dieser Methode nicht erhöhen.

Auf Grund mikrohistoautoradiographischer Befunde zeigten Meier-Ruge und Fridrich (128), daß Jod 131 von den Hauptzellen der Magenmucosa sezerniert wird, Technetium 99m dagegen durch die Belegzellen. Gerade diese Affinität zu Parietalzellen ließ Tc geeignet erscheinen für das Auffinden ektooper Magenmucosa, z.B. Meckel'scher Divertikel (104;148;126;103) oder des Barrett-Ösophagus (125). Tc 99m , als ein Isotop mit der Halbwertszeit von 6 Stunden in Form von Pertechnetat, wurde schon zur Diagnostik der Speicheldrüse und des Gehirns eingesetzt. Seine Verwendbarkeit für die Bestimmung der Magendurchblutung wurde von Meredith und Khan (130) gezeigt. Es folgten Arbeiten von Irvine (94), Hays (85), Bickel et al. (20), Khettery et al. (108) usw.. Schließlich verglichen Taylor et al. 1975 (169) in drei Versuchsreihen die Clearancesubstanzen: Tc 99m , ^{14}C -Aminopyrin, 3H -Chinin zur Messung der Durchblutung der Magenschleimhaut. Da die Tc-Werte kaum von den anderen abwichen, unternahm Taylor auch Versuche am Menschen und kam zu dem Ergebnis, daß Tc 99m die geeignete Substanz für die Messung der GMBF (gastric mucosal blood flow) am Menschen sei. Er läßt dabei folgende Forderung Jacobson's (100) außer Acht, daß nämlich die Clearancesubstanz bei einem Durchfluß durch die Mucosa zu (nahezu) 100% in das Magenlumen übergehen sollte. Die Extraktionsrate für Pertechnetat beträgt - laut Meredith und Khan - aber nur 30%.

6. Aminopyrin-Clearance:

Die Aminopyrin-Clearance ist eine allgemein anerkannte und weitverbreitete Methode. Die theoretische und experimentelle Vorarbeit haben Shore, Brodie und Hogben 1957 (157) ge-

Drug	Plasma protein binding	pKa	Priming dose	Infusion dose	Drug concentrations and R value at one-half hour			Drug concentrations and R value at one hour			Average R value
					Plasma*	Gastric juice	R	Plasma*	Gastric juice	R	
Bases	%		mgm./kgm.	mgm./kgm./hr.	mgm./l.	mgm./l.		mgm./l.	mgm./l.		
Acetanilide	0	0.3	33	66	78	78	1	126	126	1	1
Theophylline	15	0.7	30	30	54	81	1.5	81	118	1.5	1.5
Antipyrine	0	1.4	66	66	138	575	4.2	230	938	4.1	4.2
Aniline	25	5.0	20	10	9.5	350	38	8.5	358	42	40
Aminopyrine	15	5.0	20	10	25	1050	42	24	1010	42	42
Quinine	75	8.4	50	24	4.0	144	36	4.7	189	40	38
Levorphan	50	9.2	2	1	0.2	7.8	39	0.2	8.3	42	40
Tolazoline	23	10.3	15	5	12.0	125	11	13.2	135	10	10.5
Acids											
Salicylic acid	75	3	75	38	270	0	0	338	0	0	0
Probenecid	75	3.4	25	--	11	0	0	14	0	0	0
Phenylbutazone	90	4.4	30	10	185	0	0	195	0	0	0
p-Hydroxypropio-phenone	75	7.8	17	9	6.4	0.95	0.15	5.5	0.62	0.11	0.13
Thiopental	75	7.6	44	--	23	3.2	0.14	20	2.0	0.10	0.12
Barbital	0	7.8	200	--	268	164	0.6	254	152	0.6	0.6

Abb. 22: Sekretion verschiedener Substanzen in den Magensaft.

Aus: Shore et al., 1957 (157).

liefert. Sie verfolgten die Sekretion in den Magensaft bei einer Anzahl basischer und saurer Substanzen, die sich in chemischer Struktur und in der Dissoziationskonstanten unterschieden (Abb. 22). Die Konzentrationsrate R der Säuren nahm mit zunehmendem pKa zu (starke Säuren mit pKa zwischen 3 und 4,4 konnten nicht nachgewiesen werden, schwache Säuren wurden sezerniert). Ebenso stieg R mit der Basenstärke bis auf 40 bei einem pKa von 5 oder höher. Dieser Grenzwert ergibt sich aus der kompletten Clearance der Substanzen bei einem Durchgang durch die Magenmucosa. Abb. 23 zeigt eine Gegenüberstellung der theoretischen (Berechnung nach $R = \frac{1+10(pKa-1)}{1+10(pKa-7)}$ für Basen, siehe Shore) und der experimentellen Konzentrationsraten (letztere auch mit Berücksichtigung der Plasma-Protein-Bindung). Man erkennt eine gute Übereinstimmung (mit Ausnahme der starken Basen). Die reine

Drug	pKa	R (experimental)		R (theoretical)
		Un-corrected	Corrected for plasma binding	
Bases				
Acetanilide.....	0.3	1.0	1.0	1.0
Theophylline.....	0.7	1.5	1.3	1.5
Antipyrine.....	1.4	4.2	4.2	4.2
Aniline.....	5.0	40.		10 ⁴
Aminopyrine.....	5.0	42.		10 ⁴
Quinine.....	8.4	38.		10 ⁶ (If not blood flow-limited)
Levorphan.....	9.2	40.		10 ⁶ limited)
Tolazoline.....	10.3	10.5		10 ⁶
Acids				
Salicylic acid.....	3.	0	0	10 ⁻⁴ (undetectable)
Probenecid.....	3.4	0	0	10 ⁻⁴ (undetectable)
Phenylbutazone.....	4.4	0	0	10 ⁻³ (undetectable)
p-Hydroxypropiofenone.....	7.8	0.13	0.5	0.6
Thiopental.....	7.6	0.12	0.5	0.6
Barbital.....	7.8	0.6	0.6	0.6

Abb. 23: Konzentrationsraten von verschiedenen Säuren und Basen.

Aus: Shore et al., 1957 (157).

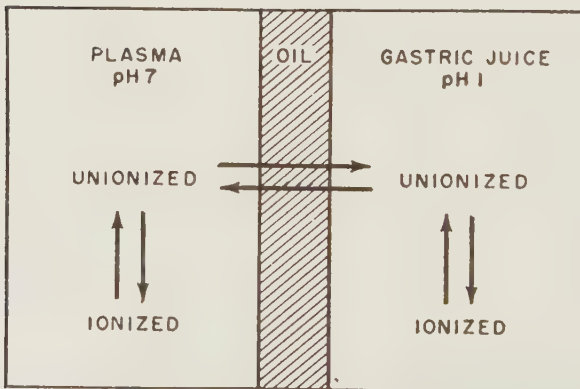


Abb. 24: Modell der Sekretion schwacher Elektrolyte.

Aus: Shore et al., 1957 (157).

pk-Abhängigkeit erklärte man dadurch, daß eine Lipoidmembran Plasma und Magensaft trennt und nur für undissoziierte Moleküle durchlässig ist. Eine schwache Base (wie Aminopyrin) kann also - bei einem Blut-pH von 7 und einem Magensaft-pH von 1 - in undissoziiertem Zustand in das Magensekret eintreten, wird jedoch sofort ionisiert und kann nicht mehr zurückdiffundieren (Abb. 24).

Jacobson wählte für seine Versuche Aminopyrin als Clearance-substanz. Da AP zu den Substanzen gehört, deren Clearance nur durch die Höhe der Durchblutung begrenzt ist, und zudem die Clearance höher als bei irgendeinem anderen Stoff liegt, konnte man mit Recht annehmen, mit AP die Mucosadurchblutung absolut und quantitativ bestimmt zu haben. Nach Instillation von Säure in den Magen tritt AP auch unter basalen Bedingungen in den Magensaft über; AP wird also nicht (wie lange vermutet) aktiv mit den H^+ -Ionen ausgeschieden.

Eine Nachweismethode für AP in biologischem Material haben Brodie und Axelrod bereits 1950 beschrieben (23). Die Berechnung erfolgt nach $Cl = G \times V / P$. In einer ersten Versuchsreihe mit AP zeigte Jacobson (100), daß weder Sekretionsvolumen noch Säurekonzentration durch die Substanz beeinflusst werden (Abb. 25). Außerdem untersuchte er die Wirkung von Histamin und von Vasopressin auf die Schleimhautdurchblutung, sowie deren Beziehung zur Säuresekretion (Abb. 26-28).

Eine ganze Reihe von Laboratorien machte sich die AP-Methode zunutze, so daß in den letzten Jahren unzählige Arbeiten veröffentlicht wurden über die Beeinflussung der Mucosadurchblutung durch physiologische und pharmakologische Substanzen. Leider ist die AP-Clearance (der chemische Nachweis) eine sehr zeitraubende Technik. Von wesentlich größerem Nachteil ist, daß AP wegen seiner toxischen Wirkung auf das Knochenmark nicht am Menschen eingesetzt werden kann. 1939 haben Butt et al. experimentell durch AP bei Hunden Knochenmarksaplasie erzeugt (26). Daß eine Agranulozytose genauso beim Menschen auftritt, zeigen Knochenmarksschädigungen, z.B. nach Einnahme von Aminophenazon (106).

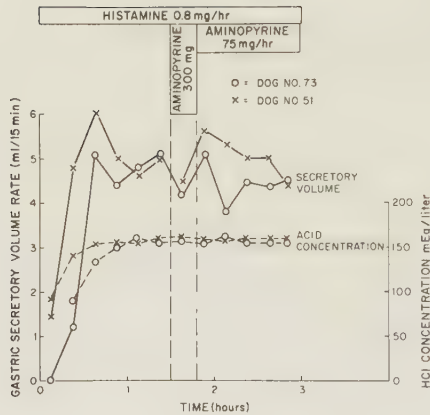


Abb. 25: AP beeinflusst weder Volumen noch HCl-Konzentration des Magensaftes.

Aus: Jacobson et al., 1966 (100).

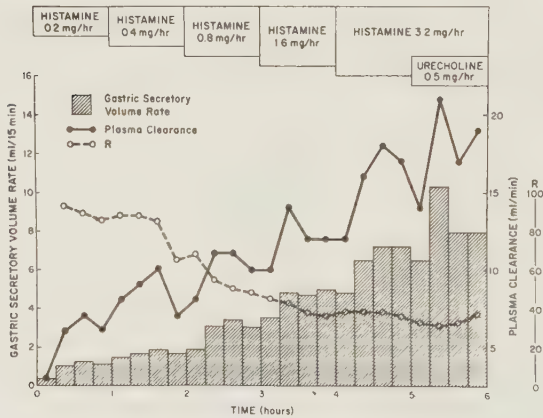


Abb. 26: Einfluß von steigenden AP-Dosen und von Urecholin auf Magensekretion und Clearance.

Aus: Jacobson et al., 1966 (100).

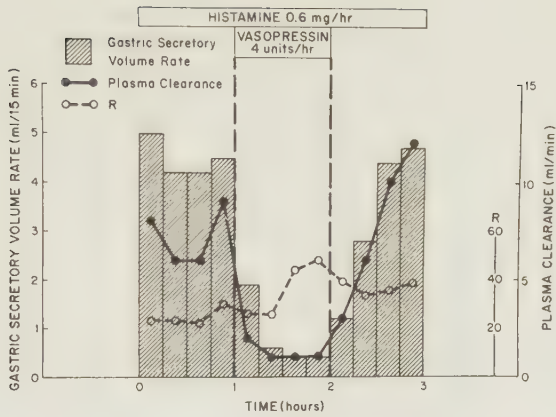


Abb. 27: Hemmung von Sekretion und Clearance durch Vasopressin während gleichzeitiger Histaminstimulation.
 Aus: Jacobson et al., 1966 (100).

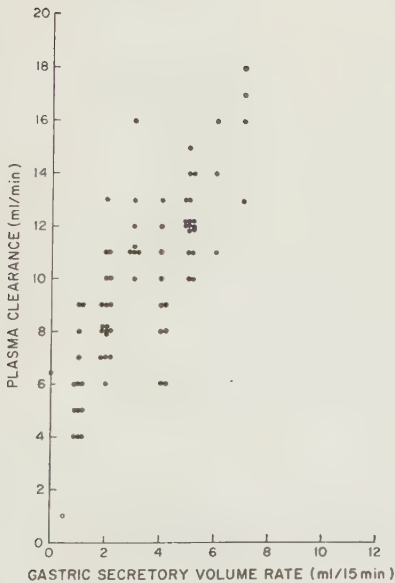


Abb. 28: Korrelation von Sekretion und Clearance während Histaminstimulation.
 Aus: Jacobson et al., 1966 (100).

7. Radioaktiv markierte Substanzen in der Clearance-Technik:

Die Einführung radioaktiv markierter schwacher Basen in die Studien über die Schleimhautclearance bedeutet, daß an Stelle der pharmakologischen Mengen nur Spuren eines Isotops verwendet werden, die folglich keine gesundheits-schädigende Wirkung mehr hätten. Außer den Problemen der Toxizität wäre dadurch auch die langwierige analytische Methode des AP-Nachweises vermieden.

Jacobson wies auf diesen möglichen Weg schon 1968 hin (95) und unternahm 1975/76 die ersten Versuche mit ^{14}C -Aminopyrin (167;168). Bei Experimenten mit Hunden fand er keine signifikanten Unterschiede zwischen der ^{14}C -AP-Clearance und der im selben Versuch bestimmten AP-Clearance (Abb. 29 und 30). Auch die Clearancewerte zwischen Versuchen, in denen reines ^{14}C -AP gegeben wurde, und solchen mit einem zusätzlichen AP-Bolus differierten nicht (Abb. 31). Die AP-Dosis konnte durch die radioaktive Markierung in Jacobson's Experimenten auf 0,01% gesenkt werden.

Die von Curwain und Holton (43) vorgeschlagene ^{14}C -Anilin-Clearance scheint der ^{14}C -AP-Methode eher unterlegen: Das Methämoglobin erzeugende Anilin wird zwar in sehr geringen Dosen verwendet, aber die mit Anilin gemessene Durchblutung ergibt um 20% niedrigere Werte als die AP-Clearance (wegen hoher Plasma-Protein-Bindung) (40) (Abb. 32). Dies müßte bei einer Prüfung von pharmakologischen Effekten auf die Durchblutung bedacht werden (41;42;44;46;47;123).

Eine Weiterentwicklung der Clearancetechnik mit radioaktiv markiertem AP scheint erforderlich. Aus diesem Grunde gingen wir in unseren tierexperimentellen Studien von Clearancebestimmungen mit AP aus und suchten zunächst die Gleichwertigkeit der ^{14}C -AP-Methode nachzuweisen, bevor wir dann auch andere Isotope zur Clearancemessung heranzogen. In den folgenden Kapiteln sollen diese Versuche beschrieben werden.

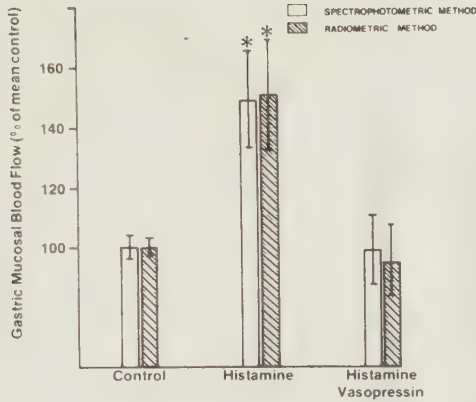


Abb. 29: Wirkung von Histamin und Histamin plus Vasopressin auf die Magenschleimhautdurchblutung, welche durch AP- sowie durch ^{14}C -AP-Clearance gemessen wurde. Aus: Tague et al., 1976 (167).

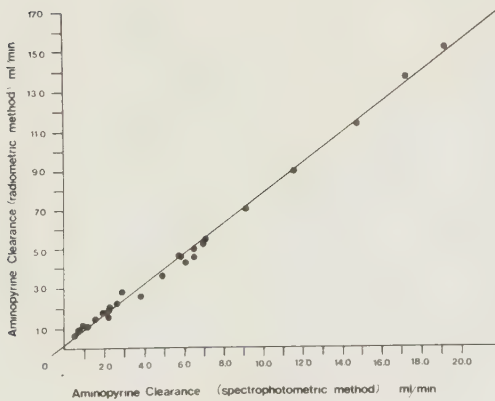


Abb. 30: Korrelation von radiometrisch und spektrophotometrisch gemessener Clearance. Aus: Tague et al., 1976 (167).

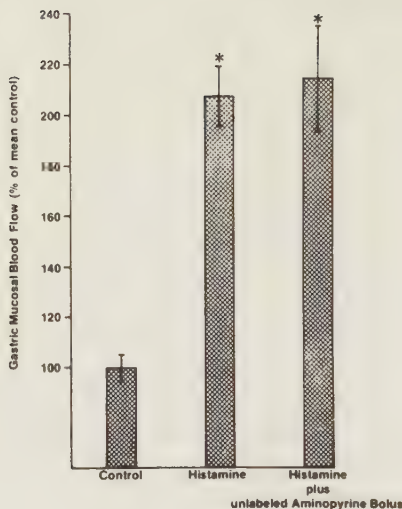


Abb. 31: Wirkung des kalten AP auf die ^{14}C -AP-Clearance.
Aus: Tague et al., 1976 (167).

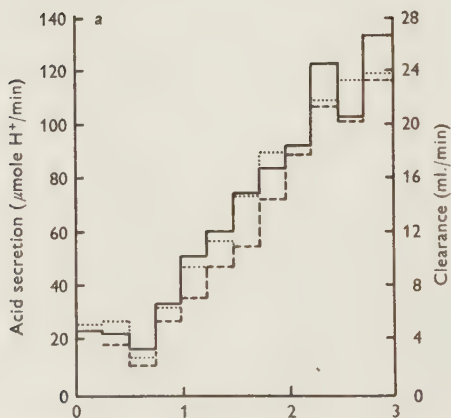


Abb. 32: Säuresekretion (durchgezogene Linie), Anilin-Clearance (unterbrochene Linie) und AP-Clearance (gepunktete Linie) während der Histamininfusion am narkotisierten Hund.
Aus: Curwain et al., 1973 (45).

C) Material und Methode:

Es wurden akute Versuche an 50 Katzen (5 Gruppen zu je 10 Katzen) durchgeführt. Die Tiere waren beiderlei Geschlechts und wogen zwischen 1,7 und 4,3 kg ($\bar{x}$ = 2,54 kg, s = 1,59 kg, siehe Tabelle 1, Anhang). Sie wurden unselektiert verwendet, nur offensichtlich kranke und hochträchtige Tiere wurden ausgeschieden.

1. Narkose und Operation:

24 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere nüchtern gesetzt, hatten aber freien Zugang zu Wasser. Als Narkotikum diente Nembutal[®] (Pentobarbital-Natrium; Deutsche Abott GmbH). Eine gewichtsbezogene i.p.-Injektion (30mg/kg) führte meist nach 10-20 Minuten zur Narkose, die bis Versuchsende andauerte. Selten waren Nachinjektionen nötig (0,1-0,4ml, $\hat{=}$ 5-20mg).

Mit einem Längsschnitt wurde das Abdomen in der Mittellinie geöffnet, und zunächst der Pylorus in das Operationsfeld gebracht und mit einem nicht zu scharfen Faden abgebunden. Anschließend wurde die tiefste Stelle des Magens aufgesucht (das Antrum, an der großen Kurvatur), ein Quadrat umstochen, und in dieses mit dem Skalpell eine Incision gesetzt. Durch diese Öffnung konnte das eine Ende einer Fistel aus rostfreiem Stahl in das Mageninnere eingeführt werden. Der umstechende Faden (Mersilene 2-0, Ethicon EH-7387) wurde sofort festgezurrst, so daß sich die Magenwand wie eine Manschette um die Fistel legte und Blutverluste aus der Incision verhindert wurden. Dann wurde die Fistel in die Mitte des Bauchschnittes gebracht und das Abdomen mit einer Muskel- und einer Hautnaht (Mersilene 2-0, Ethicon R-665) ober- und unterhalb der Fistel verschlossen.

2. Versuchsablauf:

Das Versuchstier wurde in ein Wams geschnallt und an einem Rahmengestell frei über dem Arbeitstisch aufgehängt. Das Wams hatte Öffnungen für Kopf, Vorder- und Hinterbeine, sowie für die Magenfistel. An dieser wurde ein Einmalröhrchen befestigt, so daß Magensaft frei durch die Fistel in das Röhrchen tropfen konnte. Während des weiteren Versuchsablaufes wurde das Tier mit Infrarotlicht bestrahlt, um ein zu starkes Absinken der Körpertemperatur zu verhindern.

Zunächst wurde in ein Vorderbein ein Katheter (Deseret Intracath[®], Bard-Davol LTD., Clacton-on-sea Essex, England) gelegt und mittels eines Perfusors (Perfusor B. Braun, Mel-sungen) physiologische Kochsalzlösung infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug während des ganzen Versuches 30ml/std. (Substanzen wurden entsprechend verdünnt). Der inzwischen abgetropfte Magensaft wurde verworfen, und nun über 15 Minuten Basalsekret gesammelt. Gegen Ende der

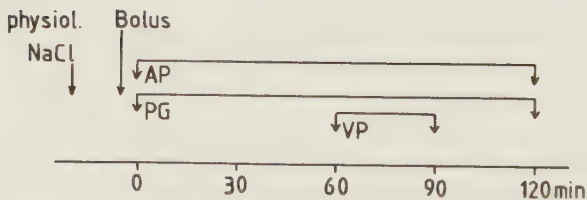


Abb. 33: Versuchsablauf

Periode wurde (aus dem Hinterbein, Vena saphena) Basalblut entnommen. Da jedoch für eine Clearanceberechnung die Basalsekretmenge meist zu gering war, wurde in den weiteren Versuchen auf deren Sammlung verzichtet und - um die zeitliche Ausdehnung des einzelnen Experimentes möglichst gering zu halten - sofort (nach Basalblutentnahme) mit der Stimulation begonnen.

Das Clearancesubstrat der jeweiligen Versuchsreihe (AP; ^{14}C -AP; ^{14}C -AP + AP; ^{14}C -Antipyrin; Tc) wurde zuerst als Bolus langsam injiziert und dann während der Versuchsdauer von 2 Stunden zusammen mit Pentagastrin (Gastrodiagnost[®], Merck; 8 μg /kg x std.) infundiert. Von der 60. bis zur 90. Minute wurde zusätzlich über einen zweiten Katheter Vasopressin (Pitressin[®], Parke-Davis; 1/4E / 1/2std.) infundiert.

Nach Beendigung des Experimentes wurde das Versuchstier durch rasche intravenöse Gabe von ca. 100-150mg Nembutal[®] getötet.

	AP	^{14}C -AP	^{14}C -AP + AP	Anti	Tc
Bolus	20mg/kg KG	1 μCi /kg KG	1 μCi /kg KG + 1mg/kg KG	1 μCi /kg KG	20 μCi
Dauerinfusion	10mg/kg KG · h	0,5 μCi /kg KG · h	0,5 μCi /kg KG · h + 0,5mg/kg KG · h	0,5 μCi /kg KG · h	20 μCi /h

Abb. 34: Dosierungen

3. Bestimmungen:

Der Magensaft wurde in 8 Perioden zu 15 Minuten gesammelt. Die Magensaftvolumina wurden gemessen und die Säure (mval/15min) durch Titration mit 0,01n NaOH (Titrisol[®], E. Merck, Darmstadt) bis zum Neutralpunkt (pH 7) bestimmt. Als Indikator diente Phenolrot (Phenolsulfonphthaleinlösung-Merck). Blutentnahme erfolgte zu Ende jeder 15-Minuten-Periode. Das Blut wurde zentrifugiert. Aus Plasma und Magensaft wurden für die Berechnung der Clearance (ml/15min) die Clearanceindikatoren bestimmt:

a) 1. Versuchsreihe: Aminopyrin: $Cl = \frac{(\text{Konz. MS} - \text{LW MS}) \times \text{Vol.}}{\text{Konz. Serum} - \text{LW Serum}}$

AP wurde gemessen nach der - leicht modifizierten - Methode nach Brodie und Axelrod (157):

- 1) 0,5ml Magensaft (bzw. Plasma) + 0,25ml NaOH + Aqua dest. auf 2,75ml; 10ml Äthylen-Dichlorid zugeben;
- 2) 10 min schütteln;
- 3) in Zentrifugengläser überführen;
- 4) zentrifugieren (5 min bei 3000 U);
- 5) wässrigen Überstand absaugen und werfen;
- 6) die übriggebliebene Äthylen-Dichloridphase in Schüttelgläser überführen, in denen 2,5ml 0,2M Na-Borat vorgelegt sind;
- 7) 1 min schütteln;
- 8) in Zentrifugengläser überführen;
- 9) zentrifugieren (5 min bei 3000 U);
- 10) wässrigen Überstand absaugen und werfen;
- 11) Phasen 6-10 wiederholen;
- 12) 7,5ml der übriggebliebenen Äthylen-Dichloridphase in Schüttelgläser geben, die 2,5ml 0,1n HCl enthalten;
- 13) 5 min schütteln;
- 14) in Zentrifugengläser überführen;
- 15) zentrifugieren (5 min bei 3000 U);
- 16) 2ml des wässrigen Überstandes vorsichtig abheben und in Zentrifugengläser geben;
- 17) im Spektralphotometer bei 260nm gegen 0,1n HCl messen.

Alle Werte wurden doppelt bestimmt. Für Blut und Magensaft mußten je zwei Leerwerte (2,5ml Aqua dest.) und je zwei Standardwerte mitlaufen: 0,5ml Basalblut bzw. -magensaft, denen 25µg und 50µg bzw. 50µg und 100µg Pyramidon zugegeben wurden (in diesen Bereichen wurden die Ergebnisse erwartet). Damit wurde praktisch für jeden Versuch eine eigene Eichkurve hergestellt (Auswertung auf Millimeterpapier, siehe Anhang).

b) 2.Versuchsreihe: ^{14}C -Aminopyrin:

$$C1 = \frac{(\text{counts MS} \times \text{KV MS} - \text{LW MS} \times \text{KV MS})}{\text{counts} \times \text{KV} - \text{LW} \times \text{KV}} \times \text{Vol. Serum}$$

In 10ml Szintillationsflüssigkeit (Scintigel[®], Szintillator zum Messen von Wasser und wasserhaltigen Proben, Laborchemikalien und Laborhilfsmittel Carl Roth KG, D75 Karlsruhe 21) wurden 0,1ml Plasma (bzw. Magensaft) pipettiert. Außerdem wurden mitgeführt: Leerwert, Standard (0,2µCi), Standard 1:10 verdünnt (0,02µCi) (in diesem Bereich sind die späteren Meßwerte zu erwarten), Standard 1:10 + 0,1ml Magensaft (basal), Standard 1:10 + 0,1ml Serum (basal). Im Packard-Scintillator (Packard Tri-carb, liquid scintillation spectrometer model 2425) wurden pro Probe 10 min die Counts gezählt. Das zusätzlich ausgedruckte Kanalverhältnis (KV) ging als Quentchfaktor (Berücksichtigung der Trübung) in die Clearanceberechnung ein.

c) 3.Versuchsreihe: ^{14}C -AP + inaktives AP: C1 = siehe 2.

Bestimmung des radioaktiv markierten AP's wie unter 2. beschrieben. Das kalte AP wurde nicht gesondert gemessen.

d) 4.Versuchsreihe: ^{14}C -Antipyrin: C1= siehe 2.

Die Bestimmung des radioaktiv markierten Antipyrin's entspricht der unter 2. beschriebenen des ^{14}C -AP's.

e) 5.Versuchsreihe: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium: C1 = $\frac{(\text{counts MS} - \text{LW MS}) \times \text{Vol.}}{\text{counts Serum} - \text{LW Serum}}$

0,5ml Plasma (bzw. Magensaft) wurden 1 min im Tc-Zähler (berthold scaler-timer BF 2270-1; "Bohrloch") gemessen. Außerdem wurden die Counts von Leerwert und Standard (0,02µCi) ermittelt.

Die radioaktiv markierten Substanzen (^{14}C -Aminopyrin und ^{14}C -Antipyrin) wurden geliefert von der Firma Amersham Buchler, Postfach 1120, Harxbütteler Str. 3, 3300 Braunschweig. $68\mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ -AP entsprachen 1mg AP . Aminopyrin wurde von der Med. Klinik, Erlangen, zur Verfügung gestellt. Das Technetium-Isotop $\text{Tc}_{43}^{99\text{m}}$ wurde aus einer Molybdän (Mo_{42}^{99})-Zerfalls-säule der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Erlangen abgezogen.

4. Verwendete Pharmaka: Pentagastrin und Vasopressin:

a) Pentagastrin:

Pentagastrin (Gastrodiagnost[®]) wird heute allgemein als Stimulus bei der Magensekretionsanalyse angewandt. 1962 wurde Gastrin als Gastrin I und II isoliert, bald darauf in seiner Struktur aufgeklärt und synthetisiert (75;76;18; 5;12). Es gelang nachzuweisen, daß die Wirkung von Gastrin auf die Magensekretion an die C-terminale Tetrapeptidamidssequenz gebunden ist. Das synthetische, wasserlösliche und chemisch stabile Pentapeptid Pentagastrin enthält daneben noch Butyloxycarboxy- β -alanyl.

Makhlouf et al. (124) haben 1966 die Wirkung von I.C.I. 50,123 (Pentagastrin) in verschiedenen subkutanen Dosierungen (am Menschen) untersucht und eine Dosis von $6\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht als ausreichend für eine maximale und reproduzierbare Stimulation der Belegzellen gefunden. Höhere Pentagastringaben verursachten nur eine geringe Erhöhung der Säuresekretion und waren zum Teil von unangenehmen Nebenerscheinungen mit einer Verminderung der Säuresekretion begleitet. Aber auch die Verträglichkeit bei intravenöser Verabreichung war gut (105). Von einigen Autoren wurde sie als exaktere Methode bevorzugt (1). Kontraindikationen haben sich nicht ergeben (127). Die Ergebnisse nach $6\mu\text{g/kg}$ PG waren dieselben wie die von $40\mu\text{g/kg}$ Histamin bewirkten (Abb. 35) (124). Laut Caridis et al., die nach PG-Gabe einen erhöhten Histaminbetrag im venösen Magenblut fanden, soll ja PG über die Freisetzung von Histamin wirken (29). In

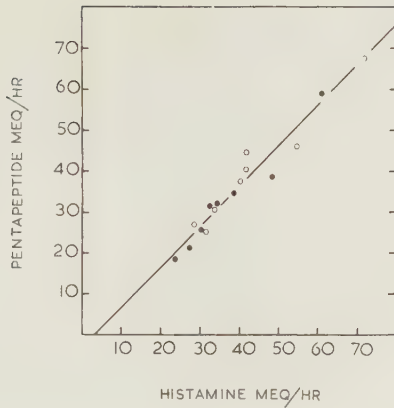


Abb. 35: Beziehung zwischen Säureoutput nach Histamingabe und nach Penta-gastrin. Punkte: peak; Kreise: 1 Stunde nach Stimulation.
Aus: Makhlouf et al., 1966 (124).

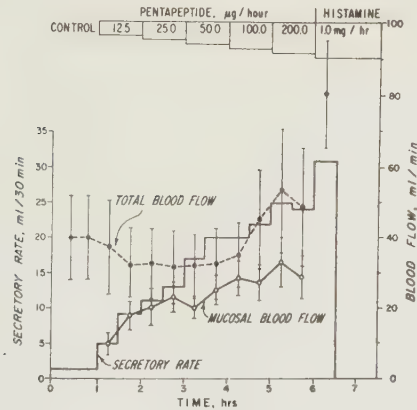


Abb. 36: Wirkung von PG auf totale Magendurchblutung, Magen-schleimhautdurchblutung und Sekretion im Heiden-hain pouch des Hundes.
Aus: Swan et al., 1967 (161).

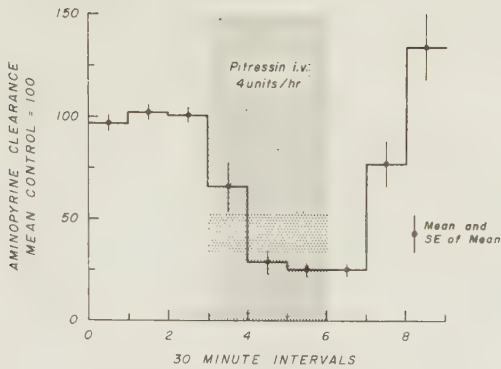
physiologischen Dosen erhöht PG sowohl die Sekretionsrate als auch die Schleimhautdurchblutung (und zwar zu Fundus und Antrum), während die totale Durchblutung sich nicht signifikant verändert (Abb. 36). Dagegen würden durch "supramaximale" Dosen die Sekretion gehemmt, indem die - sezernierende - Fundusschleimhaut weniger, die - nicht sezernierende - Antrumschleimhaut besser durchblutet würde (150;151;36;34).

Durch die dem körpereigenen Gastrin verwandte Struktur, seine starke Wirkung sowie die gute Verträglichkeit war Pentagastrin zum Stimulans der Wahl für Magensekretionsprüfungen geworden (31;78;69;72;124). In demselben Ausmaß hatte es sich bald verbreitet bei tierexperimentellen Untersuchungen über die Magensekretion (44;81;82;91;110;162;175).

b) Vasopressin:

Vasopressin (= Adiuretin) ist ein Hypophysenhinterlappenhormon. 1954 gelang Du Vigneaud nach der Klärung der Struktur die Synthese dieses Peptidhormons. Die biologischen Wirkungen werden eingeteilt in oxytoxische Wirkungen (Vasopressin weist etwa 10% der oxytoxischen Aktivität des Oxytocins auf) und in ADH- (Adiuretin) Wirkungen, nämlich Antidiurese und Vasokonstriktion der sogenannten Kapazitätsgefäße der Haut und des Pfortaderkreislaufes (158). Der menschliche Normalspiegel liegt zwischen 0,2 und 0,4 μ E/ml Plasma. Die Plasmahalbwertszeit von exogenem, intravenös injizierten ADH beträgt 5 bis 7 Minuten; endogenes ADH hat eine etwas höhere Halbwertszeit (16 Minuten).

Da Vasopressin den Pfortaderdruck senkt, wird es in der Klinik in pharmakologischen Dosen zur Beeinflussung blutender Ösophagusvarizen eingesetzt. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Vasopressin auf die Magensekretion zeigten, daß auch hier primär ein vasokonstriktorischer Effekt vorliegt (117), nämlich eine Konstriktion der Arteriolen der Magenschleimhaut, wodurch die Schleimhautdurchblutung eingeschränkt und - sekundär - die Sekretion gehemmt wird. So fanden Cowley et al. (34;35), daß



Reduction of blood flow in nonsecreting gastric mucosa by Pitressin (three tests in two dogs).

Abb. 37: Reduktion der Durchblutung der nicht sezernierenden Magenschleimhaut durch Pitressin®.

Aus: Cowley et al., 1970 (34).

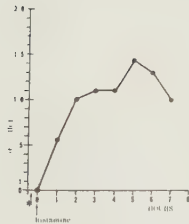


Abb. 38+39: oben: Kontrollkurve:

Histamininfusion;

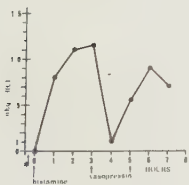
unten: Hemmung der

Sekretion durch intra-

venöse VP-Gabe.

Aus: Lawson et al.,

1965 (117).



Vasopressin die Aminopyrinclearance um 73% reduzierte (Abb. 37). Die Reduktion war 30 Minuten nach Ende der VP-Infusion noch dieselbe, und erst 90 Minuten nach Absetzen der Infusion waren die Clearancewerte wieder auf Kontrollwerte gestiegen. Lawson et al. zeigten die hemmende Wirkung des VP's auf die Säuresekretion (117) (Abb. 38+39). Nachdem in verschiedenen Laboratorien die Wirkung des VP's auf die Durchblutung und die Sekretion des Magens geklärt worden war (wobei allerdings recht unterschiedliche Dosierungen Anwendung fanden) (13;21;66;107;163), wurde VP gerne als Inhibitorsubstanz in tierexperimentellen Versuchsanordnungen eingesetzt (34;35;99).

5. Statistische Methoden (28;70;160;166):

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit der datenverarbeitenden Abteilung der Med. Universitätsklinik Erlangen. Es wurden alle 50 Versuche in die Statistik aufgenommen.

Mit dem Kolmogoroff-Smirnof-Test wurde geprüft, ob die 10 Versuche jeder Stichprobe eine Normalverteilung bilden. Dann wurden in jeder Stichprobe aus den 15-Minuten-Werten für jede der 8 Perioden des Versuchsablaufes (sowohl für Volumen, Säure als auch Clearance) der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und die 95%igen Vertrauensgrenzen $AC-EC$ berechnet.

Für die Berechnung der AP-Clearance mußte pro Versuch je eine Eichkurve für die Serum- und die Magensaftkonzentrationen aufgestellt werden (siehe Anhang). Für die anderen Gruppen (^{14}C -AP, ^{14}C -AP +AP, ^{14}C -Antipyrin, Tc^{99m}) wurde die "ausgeschiedene Aktivität in %" bestimmt nach der Formel:

$$P = \frac{20 \sum (C_{Mi} : K_{CMi} - N : KN) V_{Mi}}{G(S_2 : K_{S2} - N : KN)} \quad \text{mit}$$

C_{Mi} Probenmeßwert Magensaft

K_{CMi} Kanalverhältnis

N Nulleffekt

K_N Kanalverhältnis

V_{Mi}	Volumen Magensaft
C_{Si}	Probenmeßwert Serum
K_{CSi}	Kanalverhältnis
G	gegebene Aktivität
S_2	Standard 0,02 Ci
K_{S2}	Kanalverhältnis

Mit Hilfe verschiedener statistischer Signifikanztests wurde untersucht, ob sich die Faktoren Volumen, Säure, Clearance in den 5 Stichproben (AP, ^{14}C -AP, ^{14}C -AP + AP, ^{14}C -Anti, Tc^{99m}) signifikant unterschieden. Eine weitere Testreihe verglich die 8 Perioden innerhalb einer Stichprobe und analysierte die Änderungen während eines Versuchsablaufes. Meist begann das statistische Prüfverfahren mit dem Bartlett-Test. Dieser wird hauptsächlich angewendet, wenn die Normalität bereits nachgewiesen ist. Er prüft die Varianzenhomogenität. Bei Konstanz der Varianzen wurde die einfache bzw. bei verbundenen Stichproben die zweifache Varianzanalyse durchgeführt. Nur wenn sich beim F-Test keine Signifikanz zeigte, war die Reihe beendet; bei Signifikanz wurden die multiplen Vergleiche mit dem Duncan-Test angestellt.

Ergab sich im Bartlett-Test keine Varianzenhomogenität, so wurden die Stichproben mittels "Tests für mehr als zwei Stichproben" - Test nach Kruskal-Wallis bei unverbundenen und nach Friedman bei verbundenen Stichproben - auf signifikante Unterschiede geprüft. Konnten diese nachgewiesen werden, wurden mit dem Nemenyi- bzw. dem Wilcoxon-Wilcoxon-Test paarweise Vergleiche gebildet.

Allgemein ist das Ziel eines statistischen Tests, eine präzise formulierte Behauptung (Nullhypothese) zu überprüfen. Bei jedem Test entspricht der Nullhypothese als Alternativhypothese H_1 die Negation der Nullhypothese. Als Entscheidungskriterium für das Verwerfen der Nullhypothese dienen Signifikanztests, statistische Prüfverfahren, bei denen auf Grund einer Prüfgröße entschieden wird, ob die jeweilige Signifikanzhypothese (ob der beobachtete Unterschied wesentlich, "signifikant" ist) anzunehmen oder abzulehnen

ist. Bei der Prüfung der Gültigkeit alternativer Hypothesen können zwei Fehler auftreten, nämlich auf Grund des beobachteten Unterschiedes entweder eine zutreffende Hypothese abzulehnen (Fehler 1. Art, α) oder eine unzutreffende Hypothese anzunehmen (Fehler 2. Art, β). Der Fehler 1. Art wird meist als kleine Größe vorgegeben und der Fall so konstruiert, daß der Fehler 2. Art möglichst klein ist. Ist die Prüfgröße größer als ein zum Test gehörender Tabellenwert, wird die Nullhypothese mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α verworfen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde Signifikanz dann angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war, wenn also die Prüfgröße über der 5%-Grenze lag.

Zusätzlich wurde schließlich geprüft, inwieweit das Verhalten von Clearance- und Säurewerten korrelierte. Dazu konnten jedoch nicht die gemessenen 15-Minuten-Werte von Clearance und Säure direkt verwendet werden, da der Versuchsablauf aus 3 Teilen bestand: einem 1. unter Pentagastrin, einem 2. unter Pentagastrin + Vasopressin und einem 3. unter Pentagastrin nach Vasopressin-"Vorbehandlung". Das Verhalten von Clearance und Säure mußte für jeden Abschnitt gesondert untersucht werden. Die Perioden 1-4 wurden als "1. Anstieg" bezeichnet und gingen als "größte Differenz" zweier Werte (meist Periode 1 und 4) in die Berechnung ein; entsprechend dazu aus den Perioden 4-6 = "Abfall" die Differenz des höchsten (meist Periode 4) und des kleinsten Wertes (meist Periode 6) und die größte Differenz der Perioden 6-8 = "2. Anstieg". Für jede der 5 Stichproben (AP; ^{14}C -AP; ^{14}C -AP + AP; ^{14}C -Anti; $\text{Tc}^{99\text{m}}$) ergaben sich folglich aus jeweils 10 Versuchen 10x "1. Anstieg", 10x "Abfall", 10x "2. Anstieg", also 3 Korrelationen mit je 10 Punkten.

Wenn für zwei Größen x und y zu verschiedenen Zeiten $t_1, t_2 \dots$ Messungen mit den Ergebnissen x_i und $y_i, i=1, 2, \dots, n$, vorliegen, kann man fragen, ob diese Messungen berechtigen, einen von der Zeit unabhängigen linearen Zusammenhang in der Form $y(x) = a + bx$ zwischen x und y zu vermuten, und wie

stark sie diesen Zusammenhang nahelegen. Dazu berechnet man nach den Prinzipien der Wahrscheinlichkeitsrechnung aus den $2n$ ($=20$) Zahlen x_i und y_i und ihren Mittelwerten $\bar{x}$ und $\bar{y}$ den Korrelationskoeffizienten r . Wenn der Stichprobenwert von r bei $(n-2)$ Freiheitsgraden den Tabellenwert für eine vorgegebene Überschreitungswahrscheinlichkeit $(0,05)$ überstieg, wurde die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau verworfen und gefolgert, daß es einen deutlichen Hinweis auf eine lineare Beziehung zwischen x und y gibt. Nur in diesen Fällen war es möglich, eine Regressionsanalyse anzustellen. Es wurden berechnet: Regressionskoeffizient $b(yx)$, Achsenabschnitt $a(yx)$, Standardfehler der Schätzung $s(yx)$, Standardabweichung des Regressionskoeffizienten $s(b(yx))$, Standardabweichung des Achsenabschnittes $s(a(yx))$. Aus diesen Werten wurden die Regressionsgeraden $y(x)=a+bx$ aufgestellt und schließlich im Diagramm veranschaulicht.

D) Ergebnisse:

1. Einfluß von Pentagastrin und Vasopressin auf Volumen des Magensekrets, Säureoutput und Clearance:

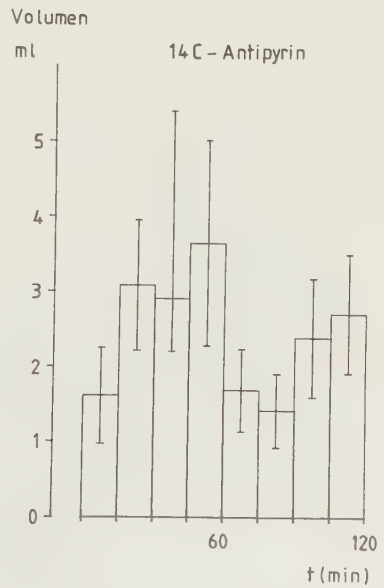
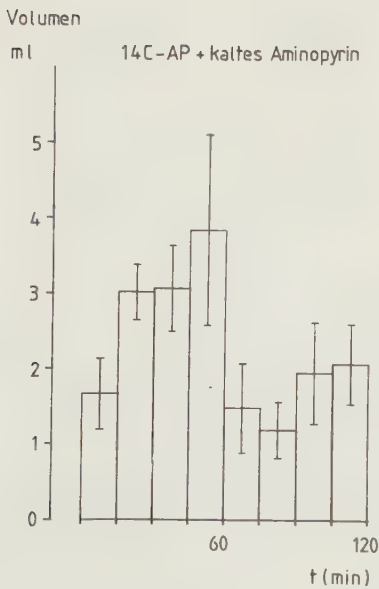
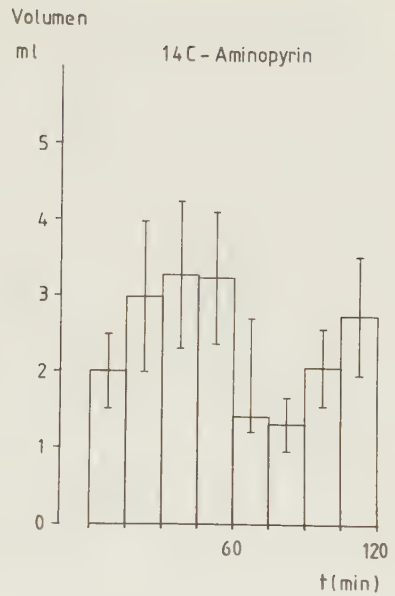
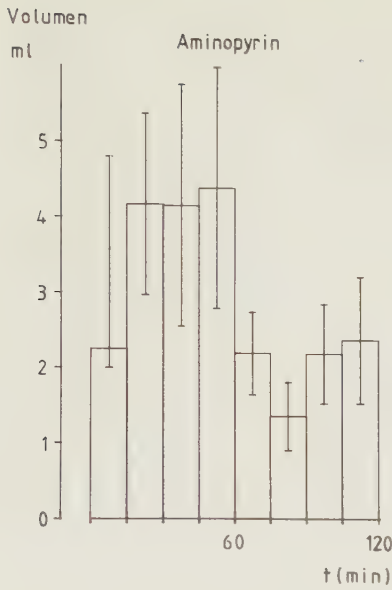
Während der Perioden 1-4 wurden die Versuchstiere mit Pentagastrin stimuliert. Die Volumina (Abb. 40-44) der 1. Stimulationsperiode betragen zwischen 1,6ml (Antipyrin) und 2,3ml (Aminopyrin). Signifikante Anstiege während der ersten Versuchsstunde finden sich in allen Serien (mit Ausnahme der AP-Gruppe), z.B. von Periode 1 auf 3 (x ^{14}C -AP), 1-4 (+ ^{14}C -AP + AP), 1-4 (+), 1-3 (+), 1-2 (x) (Anti) bzw. 1-4, 1-3, 1-2, 2-4 (+ Tc). Signifikanz x : p liegt zwischen 0,05 und 0,01; + : p ist kleiner als 0,01.

Signifikante Zunahmen des Säureoutput (Abb. 45-49) zeigen alle 5 Reihen. Die Säurewerte machen - ausgehend von Anfangswerten von 0,09mval (Antipyrin) bis 0,18mval (Aminopyrin) - den größten Sprung von der 1. zur 2. Periode.

Auch zur 3. und 4. Periode steigen sie an, nur in der ^{14}C -AP-Versuchsreihe findet sich ein geringfügiger Abfall von Periode 2 auf 3 (0,38mval $\rightarrow$ 0,35mval).

Eine starke Zunahme der Clearance (Abb. 50-54) von Periode 1 auf 2 zeigt sich in allen Gruppen. Ein weiterer Anstieg bis zur Periode 4 erfolgt bei der Tc- und der Antipyrinreihe, bei der AP-Gruppe sinkt die Clearance von Periode 2 auf 3 etwas ab (85ml $\rightarrow$ 79ml). Bei den Versuchen mit ^{14}C -AP und ^{14}C -AP + AP hat die Clearance in der 2. Periode ihren Höchstwert erreicht und geht bis zur 4. Periode etwas zurück (63ml $\rightarrow$ 48ml bzw. 64ml $\rightarrow$ 54ml). Statistisch signifikante Zunahmen fehlen in der AP- und in der Anti-Gruppe.

Während der 3. halben Stunde wurde den Versuchstieren neben Pentagastrin Vasopressin infundiert. In der 5. Periode ist das Volumen, das in der 4. Periode Höchstwerte zwischen 3,2ml (^{14}C -AP) und 4,4ml (AP) erreicht hat, stark reduziert. Nach einem weiteren, allerdings geringeren Absinken beträgt das Volumen in der 6. Periode noch 1,2ml (^{14}C -AP + AP) bis 1,6ml (Tc). In allen 5 Reihen sind die



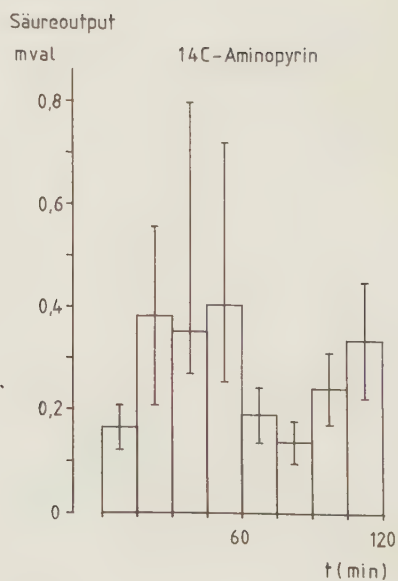
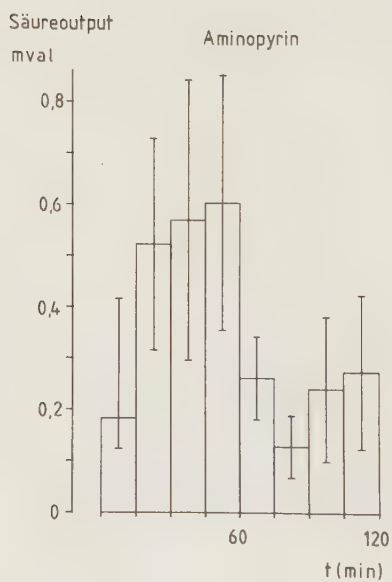
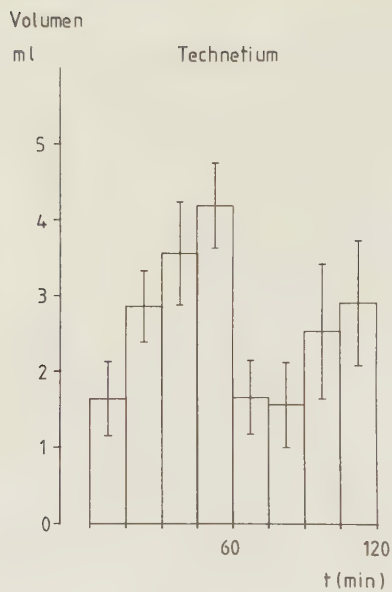
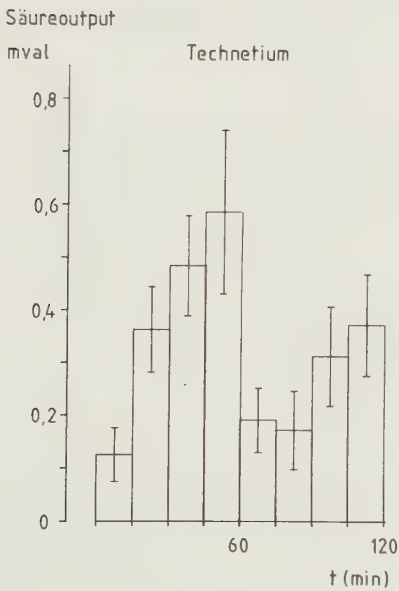
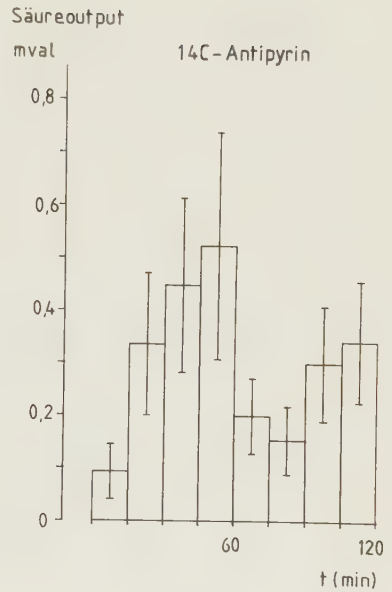
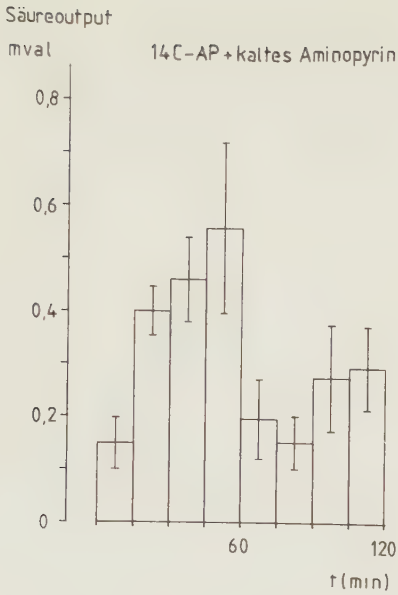
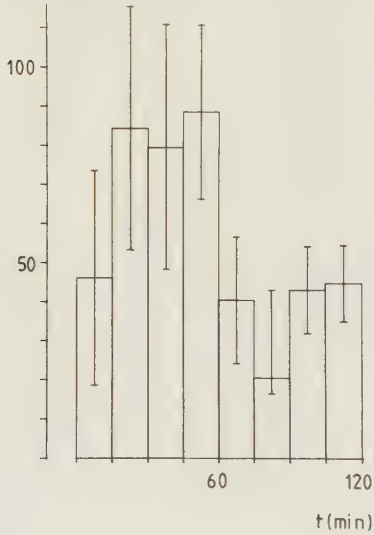


Abb. 44-46



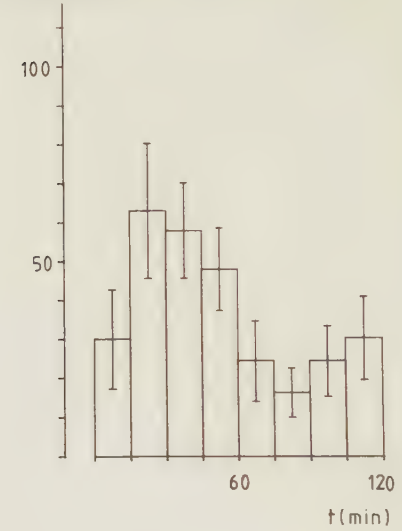
Aminopyrin-Clearance

ml / 15 min



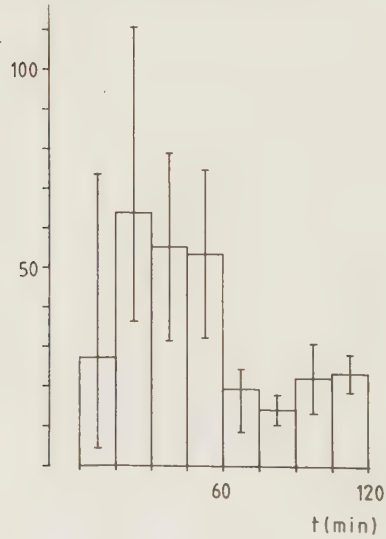
^{14}C -Aminopyrin-Clearance

ml / 15 min



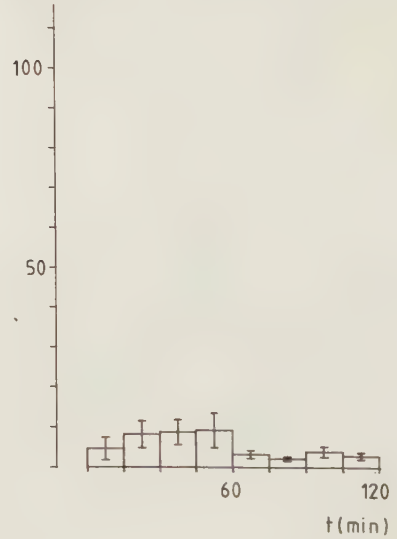
^{14}C -AP-Clearance + kaltes Aminopyrin

ml / 15 min



^{14}C -Antipyrin-Clearance

ml / 15 min



Technetium-Clearance

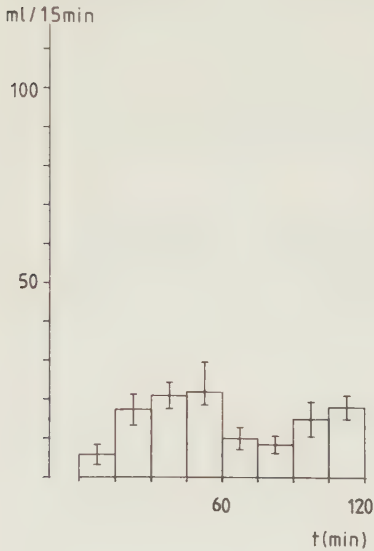


Abb. 54

Abb. 40-44: Schematische Darstellung des Verhaltens des Magensaftvolumens,

Abb. 45-49: der Säuresekretion,

Abb. 50-54: der Clearance während des zweistündigen Versuchsablaufes.

Für die Diagramme wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ der jeweiligen 10 Versuche verwendet, sowie die 95%igen Vertrauensgrenzen AC-EC.

Werte der 6. Periode signifikant kleiner als die der ersten Stunde.

Der Säureoutput weist gleich zu Beginn der Vasopressininhibition einen drastischen Rückgang auf und ein leichteres Absinken in der 6. Periode. Dadurch sind die Säurewerte von 0,52mval (Anti) - 0,60mval (AP) in Periode 4 auf 0,17mval (Tc) - 0,13mval (AP) in Periode 6 zurückgegangen. Die VP-Perioden liegen regelmäßig signifikant unter den ersten 4 Perioden.

Die Ergebnisse der Clearancemessungen zeigen in allen Fällen einen signifikanten Abfall der Durchblutungswerte nach VP-Gabe. Auch in den beiden Gruppen ($^{14}\text{C-AP}$ und $^{14}\text{C-AP} + \text{AP}$), in denen die Clearance bereits von der 2. bis zur 4. Periode langsam abnimmt, kennzeichnet ein deutlicher Einschnitt den Beginn der VP-Infusion.

Nach Absetzen der VP-Infusion wurden die Versuchstiere noch eine weitere halbe Stunde mit Pentagastrin stimuliert. Die Volumina steigen in Periode 7 und 8 von neuem an bis auf Werte zwischen 2,1ml ($^{14}\text{C-AP} + \text{AP}$) und 2,9ml (Tc). Statistisch signifikant ist dieser Anstieg nur bei $^{14}\text{C-AP}$ (6-8 x), Anti (6-8 x) und Tc (5-7 x, 5-8 +, 6-7 x, 6-8 +), jedoch ist auch in den anderen beiden Gruppen die 8. Periode nicht mehr signifikant niedriger als Periode 1-4. (x : p 0,05-0,01; + : p < 0,01)

Die Säurewerte erreichen in der 7. und 8. Periode 0,27mval (AP) bis 0,37mval (Tc). Damit sind sie zwar über die Werte der 1., in zwei Fällen (Anti und Tc) über die der 2. Periode gestiegen. Die Differenzen von der 6. zur letzten Periode sind jedoch nur bei der $^{14}\text{C-AP}$ - und der Tc-Serie statistisch signifikant.

Die Clearancewerte nehmen in der letzten halben Stunde erneut zu. Dabei ist der letzte Anstieg zur 8. Periode nur gering, so daß die Clearance am Ende des Versuchs in vier Versuchsgruppen (AP, $^{14}\text{C-AP}$, $^{14}\text{C-AP} + \text{AP}$, Anti) nur knapp auf den Wert der Clearance der 1. Periode kommt. Statistisch signifikant ist der Anstieg 6-8 nur in der $^{14}\text{C-AP}$ - und der Tc-Serie.

2. Paarweiser Vergleich der fünf Versuchsserien in Bezug auf die Faktoren Magensaftvolumen, Säureoutput und Clearance:
Bei den Volumina finden sich statistisch signifikante Unterschiede (+ : $p < 0,01$) nur in der ersten Periode, und zwar weicht die AP-Gruppe von der Antipyrin- und der $^{14}\text{C-AP} + \text{AP}$ -Gruppe ab. Die übrigen acht Vergleichspaare weisen keine Unterschiede auf. In allen weiteren Perioden treten überhaupt keine Differenzen zwischen den Volumina der 5 Serien auf, die auf dem 1%-Niveau signifikant wären.

Die Gegenüberstellungen der Säureoutputwerte aus den 5 Versuchsserien ergeben nur in einem der insgesamt 80 Paare einen statistisch signifikanten Unterschied, nämlich beim Vergleich AP gegen Anti in der 1. Periode. Zum Vergleich der Clearancebestimmungen ergab die statistische Auswertung folgendes Ergebnis: Ausnahmslos in allen Perioden liegt die AP-Clearance signifikant über den Werten, die mit Antipyrin oder Tc gemessen wurden. Es ist festzustellen, daß die AP-Clearance, die $^{14}\text{C-AP-}$ und die $^{14}\text{C-AP} + \text{AP-}$ Clearance in keiner Periode statistisch signifikant voneinander abweichen. So ist zu verstehen, daß von der 2. bis zur 8. Periode die $^{14}\text{C-AP-Clearance}$ und die $^{14}\text{C-AP} + \text{AP-Clearance}$ signifikant höhere Werte ergeben als die Antipyrinclearance. In Periode 1 übertrifft die $^{14}\text{C-AP-Clearance}$ die Antipyrinclearance, der Unterschied $^{14}\text{C-AP} + \text{AP-Clearance} - \text{Antipyrinclearance}$ ist jedoch nicht signifikant. Allein in Periode 2 liegen $^{14}\text{C-AP-}$ und $^{14}\text{C-AP} + \text{AP-Clearance}$ signifikant höher als die Tc-Clearance. In der 3. Periode trifft dies für die $^{14}\text{C-AP-Clearance}$ nochmals zu. Bei allen anderen Perioden ist die mit $^{14}\text{C-AP}$ oder $^{14}\text{C-AP} + \text{AP}$ gemessene Clearance auch größer als die Tc-Clearance, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Tc- und Antipyrinclearances zeigen in keinem Fall signifikante Differenzen.

3. Korrelation Clearance - Säureoutput in den 5 Versuchsreihen:

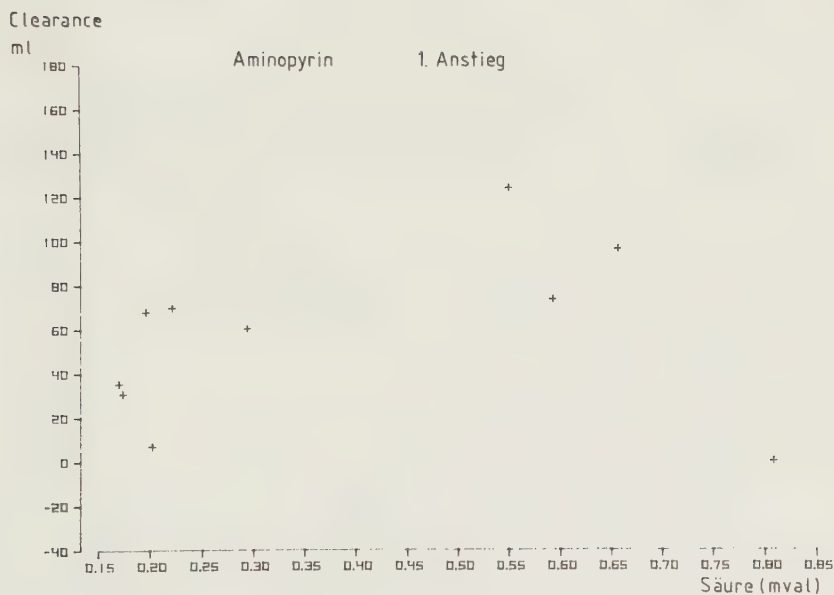
Zur Veranschaulichung der Verteilung der Werte wurden auch diejenigen Fälle abgebildet, in denen eine Regressionsgerade nicht eingezeichnet werden konnte (Abb. 55-69). In den Vergleichen, in denen sich eine Korrelation herausstellt, ist diese immer positiv, d.h. ein Anstieg der Clearance ist stets mit einem Anstieg der Säure verbunden, ein Abfall der Clearance dagegen stets mit einem Abfall der Säure.

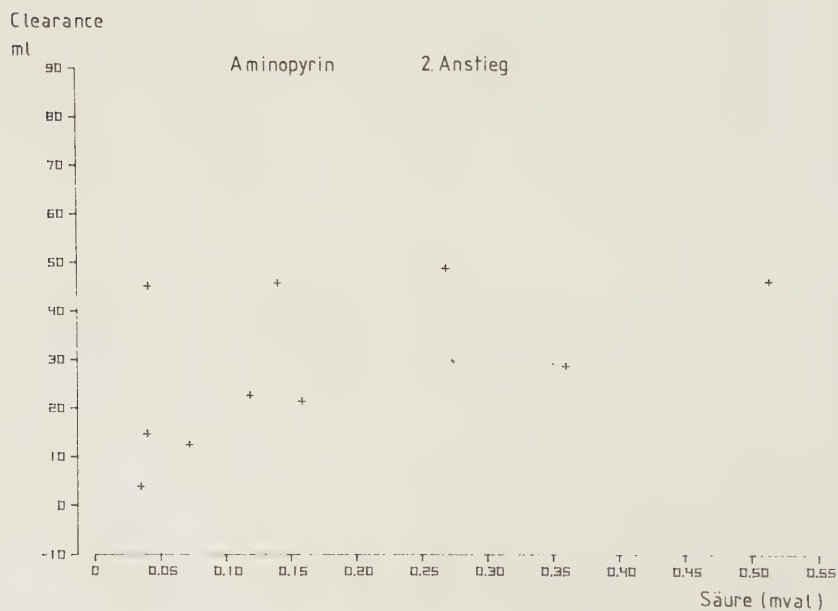
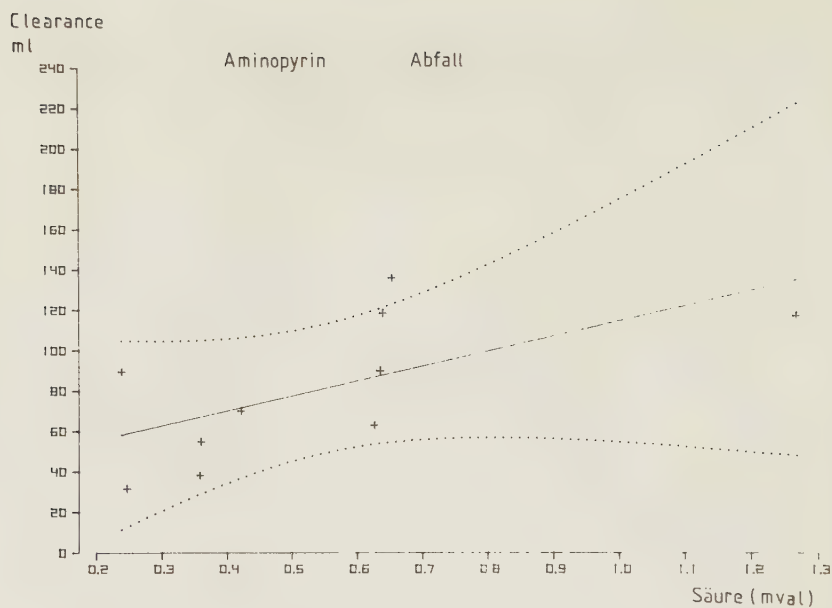
Für den 1. Anstieg ergibt sich eine Korrelation nur in der Tc- und der Antipyringruppe; hier beträgt r 0,85 bzw. 0,93. Die drei übrigen Versuchsserien zeigen keine Korrelation von Säure und Clearance; r ist kleiner als 0,5.

Beim Abfall korrelieren Säure und Clearance in 4 von 5 Fällen. Die Ausnahme bildet die ^{14}C -AP + AP-Gruppe mit einem r von 0,35. Dagegen erhält man für die AP-Werte $r=0,66$, bei der ^{14}C -AP-Reihe $r=0,64$, bei der Antipyringruppe $r=0,82$ und bei der Tc-Serie $r=0,66$.

Auch beim 2. Anstieg ist - wie beim ersten - ein linearer Zusammenhang in weniger als der Hälfte der Serien zu finden. Dies ist der Fall in der ^{14}C -AP + AP-Gruppe mit $r=0,64$ und in der Tc-Gruppe mit $r=0,85$. In den drei anderen Serien reicht der Korrelationskoeffizient nicht aus, um die Erstellung einer Regressionsgeraden zu rechtfertigen. Die Werte für r betragen 0,55 für die AP-Gruppe, 0,63 für die ^{14}C -AP-Gruppe und 0,35 für die Antipyringruppe.

Abb. 55-69: Korrelation von Säure und Clearance - getrennt nach den Abschnitten 1. Anstieg, Abfall, 2. Anstieg - in den Versuchsgruppen AP, ^{14}C -AP, ^{14}C -AP + AP, ^{14}C -Anti, $\text{Tc}^{99\text{m}}$.

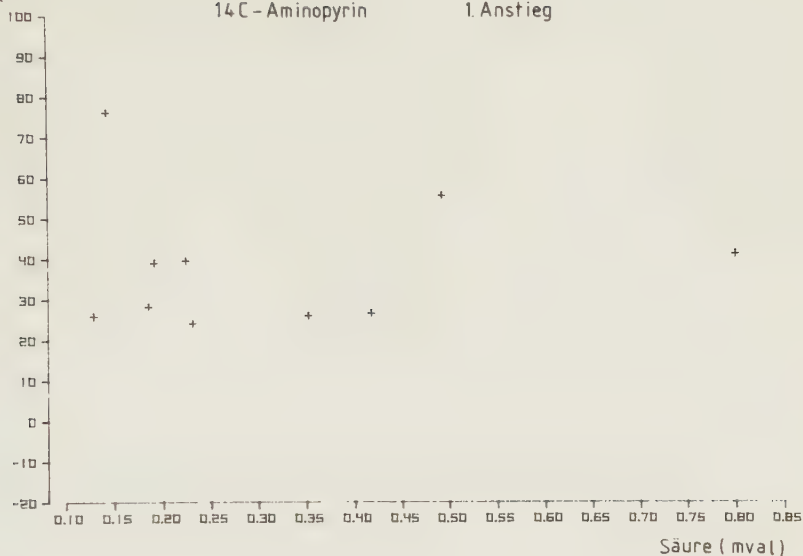




Clearance
ml

^{14}C - Aminopyrin

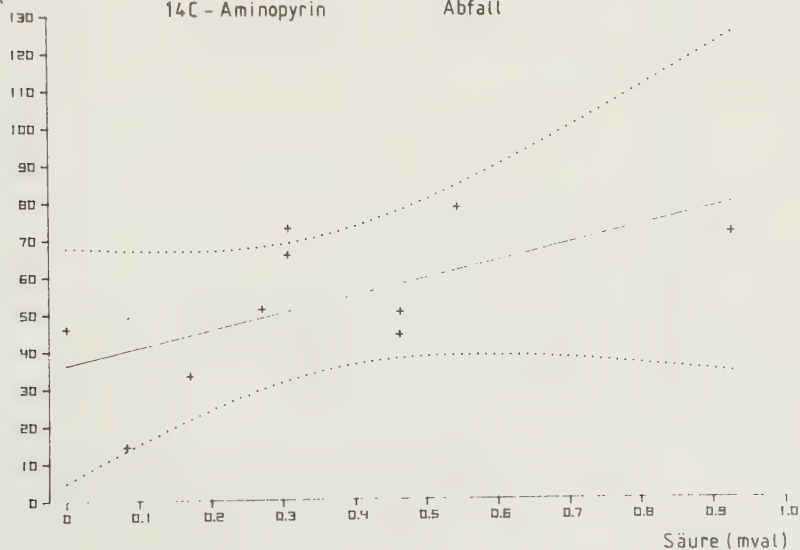
1. Anstieg

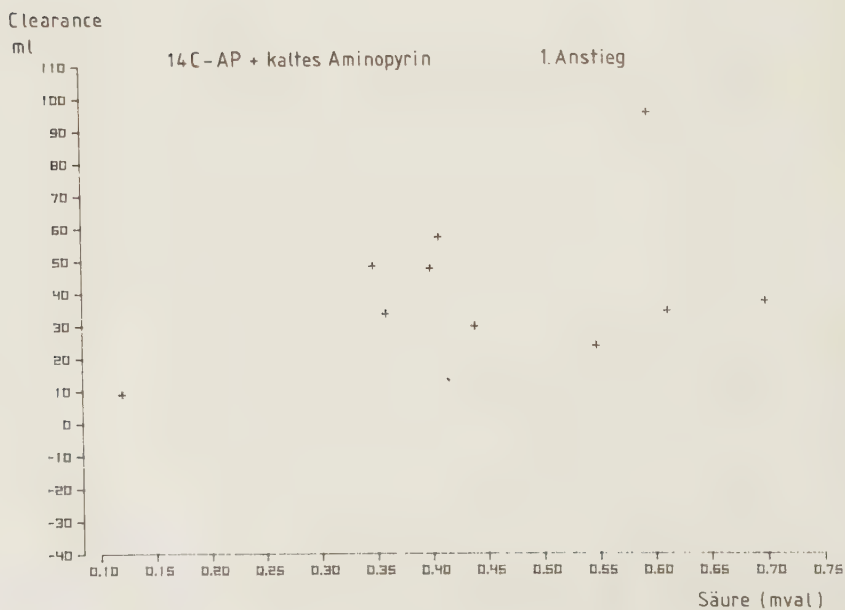
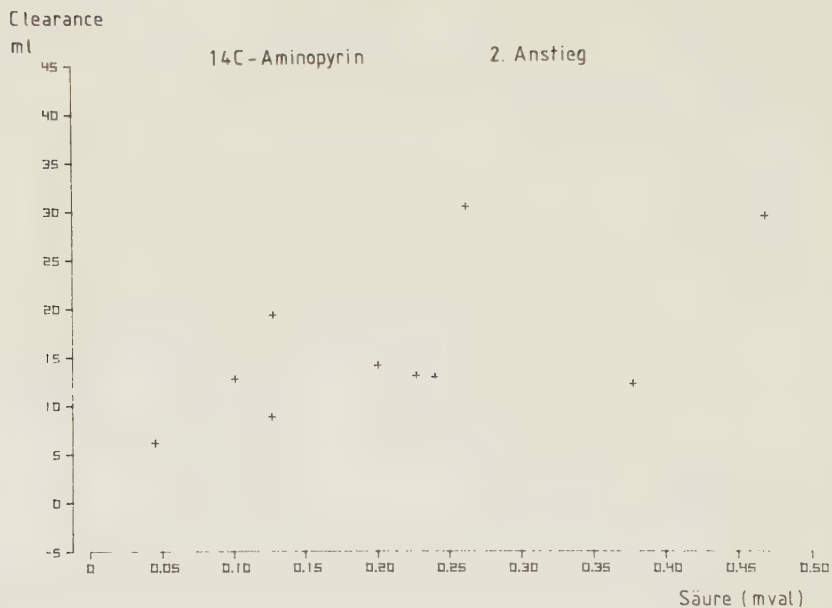


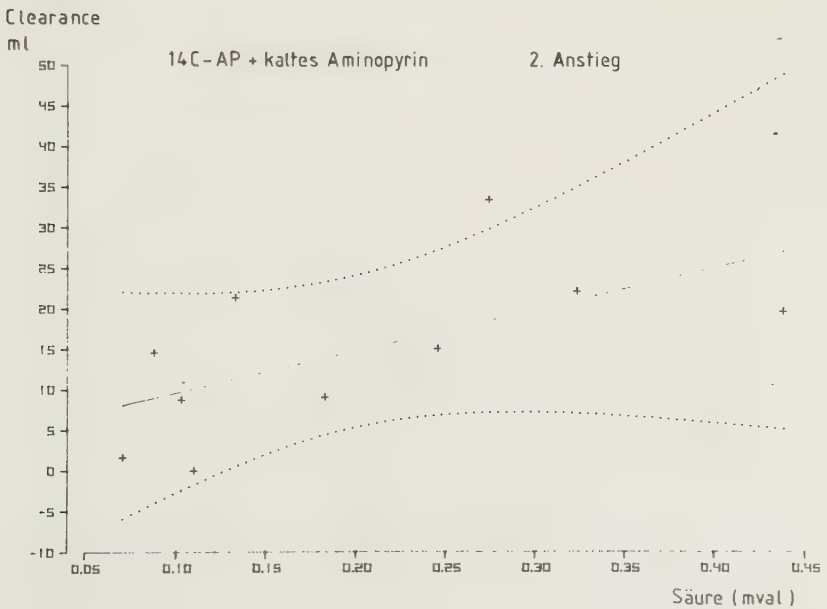
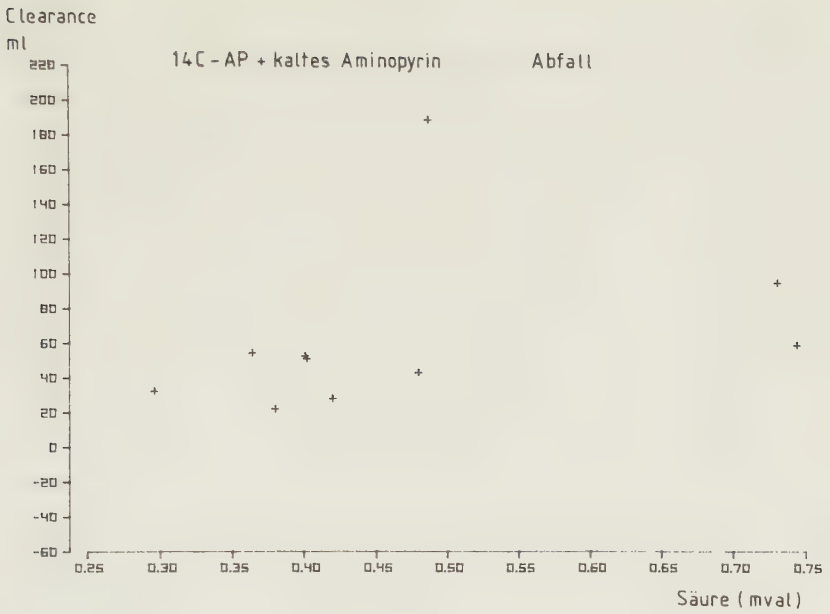
Clearance
ml

^{14}C - Aminopyrin

Abfall



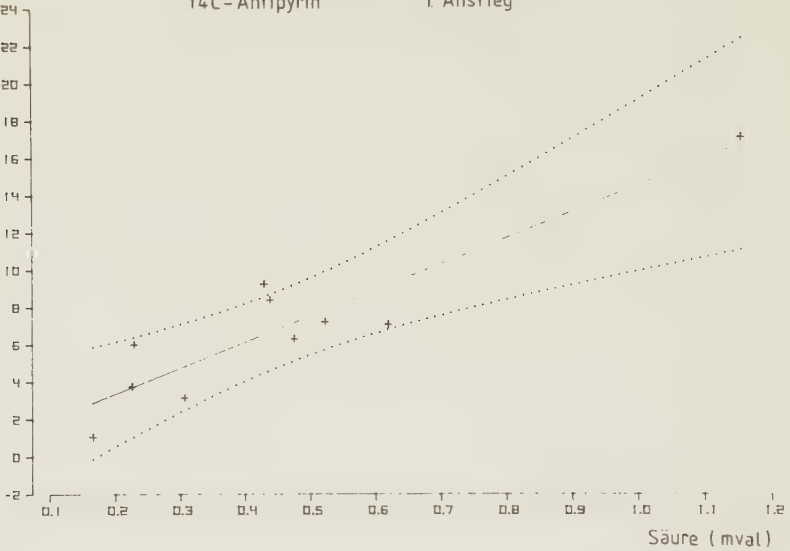




Clearance
ml

^{14}C -Antipyrin

1. Anstieg

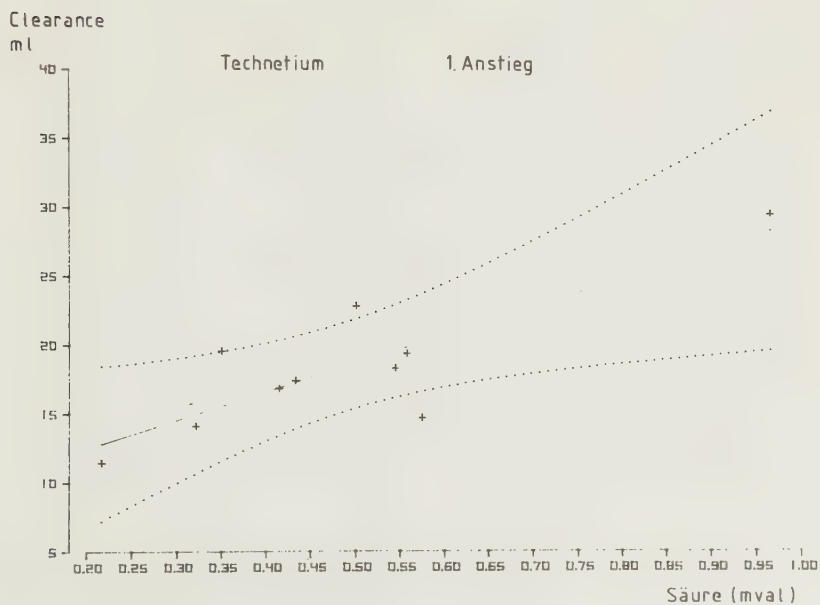
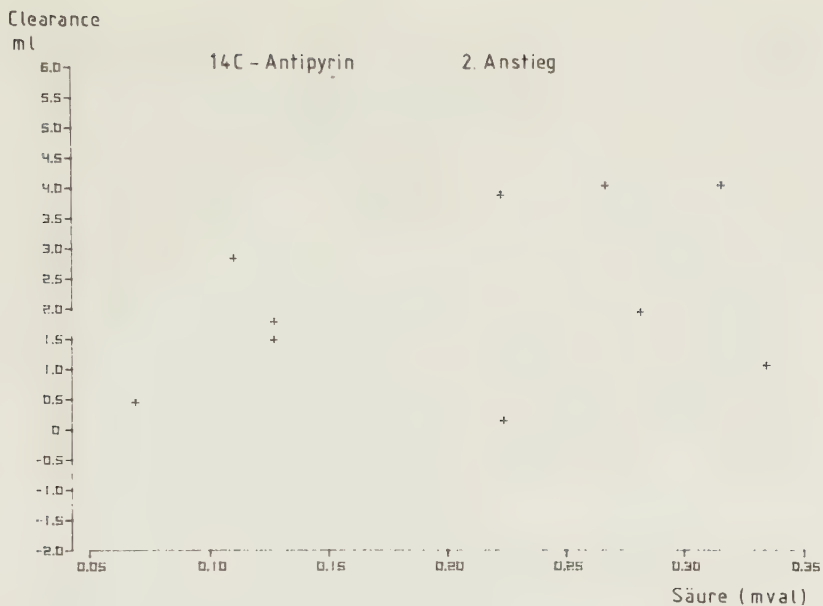


Clearance
ml

^{14}C -Antipyrin

Abfall

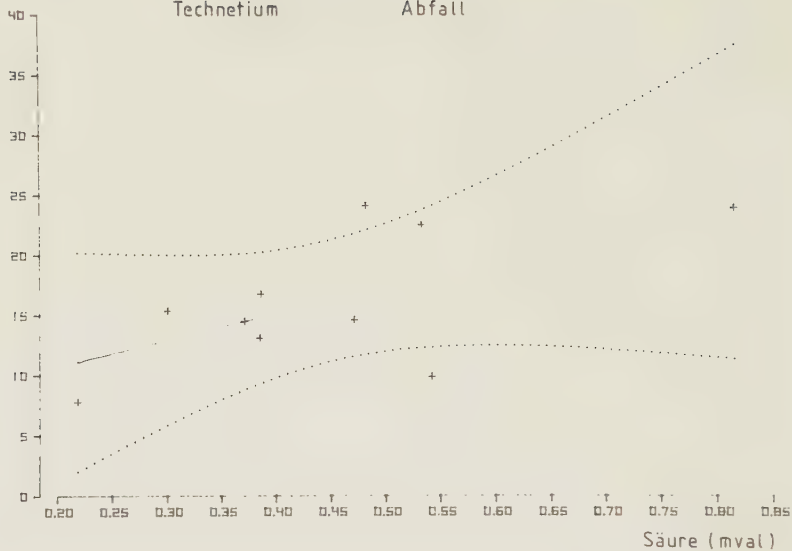




Clearance
ml

Technetium

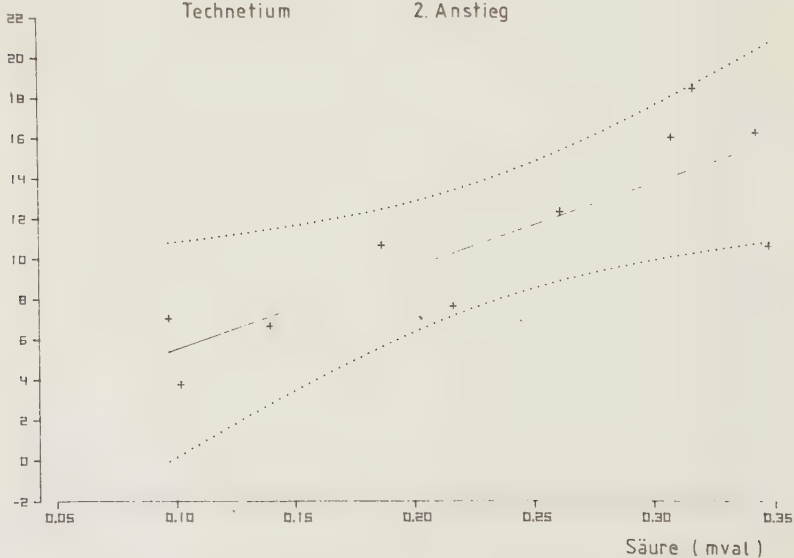
Abfall



Clearance
ml

Technetium

2. Anstieg



E) Diskussion:

1. Einfluß von Penta-
gastrin und Vasopressin auf Volumen des
Magensaftes, Säureoutput und Clearance:

Die Versuchstiere standen während des Versuches (insgesamt 2 Stunden) unter der Einwirkung von PG und erhielten während der 3. halben Stunde zusätzlich eine VP-Infusion. Die bereits im Kapitel "Ergebnisse" beschriebene Beeinflussung der Parameter Volumen, Säure und Clearance durch die genannten Pharmaka entspricht der Erwartung: PG, ein Stimulus der Magensaftsekretion (165) bewirkt einen parallelen Anstieg dieser Faktoren (161). Der differenzierte Ablauf der ersten vier 15-Minuten-Perioden deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. So fanden Aagaard und Schmidt (1) nach Infusion von PG den maximalen Säureoutput bereits in der 2. 15-min-Periode. Allerdings ist dieser Vergleich insofern nicht ganz korrekt, als es sich bei Aagaard et al. um Versuche am Menschen handelte. Dagegen arbeiteten Reed und Smy (143) ebenfalls mit narkotisierten Katzen und mit etwa der gleichen PG-Dosierung ($1-10 \mu\text{g PG}/15\text{min}$) wie der in der vorliegenden Arbeit verwendeten ($8 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{std}$). Sie beobachteten die Parameter über einen längeren Zeitraum und stellten fest, daß Säure und Durchblutung (AP-Clearance) durchschnittlich nur bis zur 4. Sammelperiode anstiegen und dann mehr oder weniger konstant blieben. Für die 4. 15-min-Periode maßen sie $\text{Säureoutput} = 333,0 \mu\text{equiv}$ und $\text{Mucosadurchblutung} = 38,0 \text{ml}$. Damit liegen ihre Werte jedoch unter den in dieser Arbeit bei der AP-Clearance gefundenen von $603 \mu\text{equiv}$ (Säureoutput) und $88,4 \text{ml}$ (Durchblutung). Albinus und Sewing (2) zeigten auf, daß die Reaktion auf PG charakterisiert ist durch ein rasches Ansteigen der Sekretion mit einem anschließenden Nachlassen. Dabei erreichte das Sekretionsvolumen ein Maximum von $5,5 \text{ml}/15\text{min}$ und pendelte sich schließlich nach 2 Stunden bei $2,5 \text{ml}/15\text{min}$ ein. Parallel dazu verhielten sich Säuresekretion und Clearance.

Ähnlich sind in der vorliegenden Arbeit die untersuchten Parameter durchwegs in der 1. und 2. Periode steil angestiegen, in der 3. und 4. dagegen oft weitaus weniger und ließen z.T. in diesen Perioden schon wieder nach.

Diese "Erschöpfung" der Magendurchblutung und -sekretion kann sicher nicht verglichen werden mit derjenigen, die bei Cumming's Versuchen (38) mit narkotisierten Hunden auftrat, denn Cumming et al. dehnten ihre Versuche über mehrere Stunden aus. Andererseits wiesen auch Sanyal und Waton (154) darauf hin, daß die durch kontinuierliche intravenöse Infusion von Gastrin oder PG (nicht bei Histamin!) angeregte Magensaftsekretion schnell ihren Höchstwert erreicht und sich dann auf einem Niveau von etwa 50-80% ihres Spitzenwertes einstellt. Sie nennen dieses Phänomen "fading". Es tritt auch dann ein, wenn das Duodenum am Pylorus abgebunden ist, wenn also keine Säure vom Magen in das Duodenum gelangen kann, um dort Inhibitorsubstanzen freizusetzen. Eine Erklärung für diese Beobachtung können Sanyal et al. nicht aufzeigen. Man kann aus dem eben Gesagten jedoch schließen, daß die Meßwerte der untersuchten Parameter am Ende eines 2-Stunden-Versuches selbst dann unter denen der 1. bzw. 2. Periode liegen würden, wenn nicht - wie in unseren Experimenten - der Versuchsablauf durch eine halbstündige Sekretions- und Durchblutungshemmung unterbrochen wäre.

Über welchen Mechanismus PG auf die Belegzellen der Magenschleimhaut wirkt, ist noch ungeklärt (105). Laut Rudick, Werther et al. (151;153) erhöhen physiologische Dosen in erster Linie die Schleimhautdurchblutung und zwar sowohl zum sezernierenden als auch zum nicht sezernierenden Magenteil (Fundus bzw. Antrum). Zu Grunde liegen soll nach Caridis et al. (29) die durch PG hervorgerufene Freisetzung von Histamin, das als Mediator die Durchblutungssteigerung bewirkt.

Nachdem Volumen, Säure, Durchblutung sich nach 4 Perioden PG-Infusion auf ein Niveau eingependelt hatten, wurde den Katzen für eine halbe Stunde zusätzlich Vasopressin in der

Dosierung $0,25E/1/2std$ gegeben. Dadurch nahmen die gemessenen Parameter in allen Versuchsreihen signifikant ab, z.B. ging die AP-Clearance von $88,4ml$ (4. Periode) auf $20,3ml$ (6. Periode) zurück, wurde also durch VP um 77% reduziert. Die hier angewandte VP-Dosis wurde auf Grund mehrerer Vorversuche unter sonst gleichen Versuchsbedingungen als die geeignete erkannt. In solchen Vorversuchen zeigte sich, daß Dosierungen von $0,5$ oder gar $1E/1/2std$ die Magensekretion nahezu völlig versiegen lassen. Zumindest aber sanken die Meßwerte der Parameter so stark ab, daß genaue Bestimmungen nicht mehr möglich waren. Außerdem reichten nach Absetzen der VP-Infusion zwei 15-min-Perioden nicht aus, um ein neuerliches Ansteigen der Werte unter der immer noch laufenden PG-Infusion erkennen zu lassen.

Will man die Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichen, so sollten diese mit gleichen Versuchsbedingungen (z.B. Narkose) und vor allem gleicher Dosierung gearbeitet haben. Gerade das letztere trifft sehr selten zu. Blum (21) fand z.B. $10mE/kg$ als Injektion ausreichend, um einen Hemmungseffekt auf die Magensekretion zu erzielen. Wie Blum unternahmen Schapiro et al. (163) Versuche an unnarkotisierten Hunden und setzten die untere Grenzdosis mit $5,0mE/kg$ fest. Karlmark et al. (107) gelang es nachzuweisen, daß nicht nur pharmakologische Dosierungen von VP - wie sie zur Behandlung blutender Ösophagusvarizen angewendet werden - sondern bereits physiologische genügen, um eine Vasokonstriktion und dadurch eine Hemmung der Sekretion hervorzurufen. Mit einer Infusion von $26\mu E/kg \times min$ erhielten sie schon eine Senkung und mit $100\mu E/kg \times min$ eine 50%-Hemmung. Dagegen verwendeten Cowley und Code (34;35) $4E/std$, wodurch die AP-Clearance um 73% gesenkt wurde. Allerdings dauerte die Reduktion 30 min nach Absetzen der VP-Infusion an und erreichte erst nach 90 min wieder die Kontrollwerte. Die in den vorliegenden Versuchen und in den Vorversuchen gefundenen relativen - d.h. durch VP bewirkten - Änderungen der Clearance stimmen überein mit den Beobachtungen von

Bell und Battersby (13): 0,06E/kg x std hatten uneinheitliche Auswirkungen, 0,12E/kg x std bewirkten einen signifikanten Abfall nur in 6 von 8 Hunden (narkotisiert); ein weiteres Verdoppeln der Dosis auf 0,25E/kg x std erzeugte eine hochsignifikante Reduktion (-75%) in allen Fällen. Bei 0,5E/kg x std war die Clearance bzw. Sekretion nahezu völlig unterdrückt. Doch auch bei 0,25E/kg x std kehrten nur bei 2 von 8 Hunden die Werte innerhalb von 20 min nach Beendigung der VP-Inhibition auf die Höhe der Kontrollwerte zurück.

Bei der vorliegenden Untersuchung ist die VP-Hemmung der 5. und 6. Periode aufgepfropft auf eine von der 1. bis zur 8. Periode durchgehende PG-Stimulation. Würden sich Mucosadurchblutung und Magensekretion sofort nach Absetzen der VP-Infusion erholen, müßten die Werte der 7. und 8. Periode denen der 1. und 2. gleichen. Daß diese Werte (in manchen Fällen) nicht so schnell erreicht werden, deutet unter anderem darauf hin, daß VP nicht sofort im Körper abgebaut wird, sondern eine gewisse Zeit nachwirkt.

Über den genaueren Wirkungsmechanismus des VP besteht noch Uneinigkeit. Lawson et al. (117) stellen zur Diskussion die direkte Beeinflussung der Belegzellen und - was wahrscheinlicher ist - eine Vasokonstriktion der Kapillaren und Arteriolen und damit Einflußnahme auf Durchblutung und indirekt auf Sekretion. Auf molekularer Ebene nimmt man die allosterische Änderung eines Histaminrezeptors durch VP an (21).

Eine wichtige Beeinflussung des Versuches stellt die Narkose dar. Swan und Jacobson (161) zeigten in 6 Experimenten, daß die histaminstimulierte Magensekretion und -durchblutung in den ersten 30 min nach einer i.v.-Injektion von 30mg/kg sodium pentobarbital um 50% zurückging.

Bei unseren Versuchen konnten die Basalwerte nicht in die Auswertung eingehen, da die Magensaftvolumina zu klein (< 1ml) und dadurch die Clearances zu ungenau waren (auch die Säurewerte blieben außer Acht). Es ist anzunehmen, daß die Narkose eine basale Sekretion unterdrückte. Wahrscheinlich

liegen aber die Säure- und Clearancewerte beim narkotisierten Tier nicht nur im Schnitt niedriger als beim wachen Tier. Vielmehr dürfte die Narkose im Verlauf eines Versuches das "Erschöpfen" von Durchblutung und Sekretion begünstigen. Dies würde auch erklären, weshalb die Meßwerte der 7. und 8. Periode nicht mehr so schnell ansteigen wie in der 1. und 2.. Eine unterschiedliche Narkosetiefe (wie sie bei der hier verwendeten i.p.-Narkose möglich ist) kann außerdem interindividuelle Schwankungen vortäuschen. Hingewiesen sei noch auf eine andere Variation von Tier zu Tier: Die Versuchstiere hatten verschiedene Körpergröße, verschiedenes Körpergewicht (siehe Tab.1, Anhang) und verschieden große Mägen mit wiederum verschiedenem Mucosagewicht, mit welchem die Sekretion - laut Cooke (33) - korreliert. Auf den Vergleich der fünf Versuchsreihen wird dies jedoch keine Auswirkung haben, da diese Streuung in jeder Serie ungefähr in gleichem Ausmaß auftritt.

2. Vergleich verschiedener Clearancesubstanzen bei der Messung der Magenschleimhautdurchblutung:

Die Messung der Magenschleimhautdurchblutung war in den letzten Jahren im Mittelpunkt des Interesses der Arbeitsgruppe um H. Koch gestanden. Auf seine Anregung hin entstand auch diese Arbeit. Die Veröffentlichungen von Jacobson und seinen Mitarbeitern und der Gedanke an einen vielleicht möglichen Ausbau der Diagnostik der Magenschleimhautdurchblutung waren dabei richtungsweisend. Es galt, eine Methode zu finden, mit der die quantitative Messung der Schleimhautdurchblutung des menschlichen Magens ermöglicht würde. Ausgehen mußte man dabei von der bislang einzigen anerkannten Methode zur quantitativen Bestimmung der Mucosadurchblutung, nämlich der Aminopyrin-Clearance. In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß diese Methode nur im Tierversuch anwendbar ist, da die zu der Bestimmung nötigen, relativ hohen AP-Dosen knochenmarkstoxisch sind. Dazu kommt, daß der chemische Nachweis des Aminopyrin in Plas-

ma und Magensaft äußerst aufwendig ist.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurde nun untersucht, ob es möglich wäre, durch radioaktive Markierung des Aminopyrins die Dosierung so niedrig zu halten, daß Knochenmarksschädigungen nicht mehr zu erwarten sind.

In einer ersten Gruppe von 10 Katzen wurde die Schleimhautdurchblutung mittels der AP-Clearance gemessen (Bolus 20mgAP/kg; Infusion 10mgAP/kg x std).

Bei einer zweiten Gruppe (10 Katzen) wurde die Clearance mit ^{14}C -AP bestimmt. Die Tiere erhielten $1\mu\text{Ci/kg}$ als Bolus und während der folgenden 2 Stunden $0,5\mu\text{Ci/kg}$ x std als Infusion. Dies entsprach einer Gesamtmenge von $30\mu\text{gAP/kg}$ ($68\mu\text{Ci } ^{14}\text{C-AP} \approx 1\text{mg AP}$). Es wurden die Parameter Magensavolumen, Säureoutput und Clearance gemessen und für jede der 8 15-min-Perioden die Werte beider Gruppen miteinander verglichen (s. statistische Auswertung). Der Vergleich der Volumina beider Gruppen ergab ebenso wie die Gegenüberstellung der Säurewerte beider Versuchsreihen in keiner der 8 Perioden einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Vor allem aber zeigte sich, daß die mittels ^{14}C -AP gemessenen Clearancewerte durchwegs - bei einem Signifikanzniveau von 1% - mit denen übereinstimmen, die bei Verwendung des inaktiven AP gefunden wurden. Daraus kann man ersehen, daß mit ^{14}C -AP tatsächlich dieselbe Clearance gemessen wird wie mit inaktivem AP. Zudem erfordert der Nachweis des radioaktiven Substrates ^{14}C -AP nur einen Bruchteil des Zeitaufwandes, der für die Konzentrationsmessungen des inaktiven AP nötig ist.

Einer dritten Gruppe von 10 Versuchstieren wurde zusätzlich zum ^{14}C -AP 1mg kaltes AP als Bolus und $0,5\text{mgAP/kg}$ x std während der folgenden 2 Stunden verabreicht. Es interessierte hierbei, ob das hinzugefügte inaktive AP wie eine "Trägersubstanz" die Clearance des ^{14}C -AP erleichtern und dadurch die Clearancewerte erhöhen würde. Die statistische Auswertung konnte diese Annahme nicht bestätigen. Sie zeigte vielmehr, daß die Clearancewerte der ^{14}C -AP + AP-Bestim-

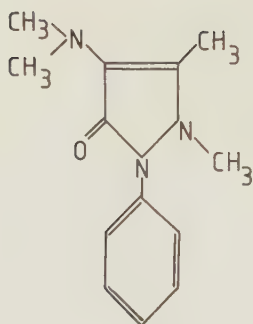
mungen identisch waren mit denen der ^{14}C -AP-Bestimmungen und - konsequenterweise - auch identisch mit denen der AP-Clearance. Demnach ist es nicht nötig, die Dosen des ^{14}C -AP durch zusätzliche Gaben von kaltem AP zu erhöhen. Rein rechnerisch würde die ^{14}C -AP-Dosis beim Menschen (bei einem angenommenen Körpergewicht von 70kg) im Bereich von 1mg liegen gegenüber einer Dosis im g-Bereich bei der AP-Clearance. Bei einer derartigen Reduzierung der AP-Menge wäre eine Knochenmarksschädigung nicht mehr zu erwarten.

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Tague und Jacobson im April 1975 (168) über Versuche am narkotisierten Hund. Ihre ^{14}C -AP-Dosis war 0,14mg verglichen mit 300mg AP für einen 20kg-Hund. In weiteren, 1976 durchgeführten Versuchen verwendeten Tague und Jacobson - ebenfalls für den narkotisierten Hund - $3\mu\text{Ci}$ ^{14}C -AP als Bolus und $0,0125\mu\text{Ci}/\text{min}$ ^{14}C -AP als Dauerinfusion. Sie hatten dadurch die AP-Dosis auf 0,01% reduziert.

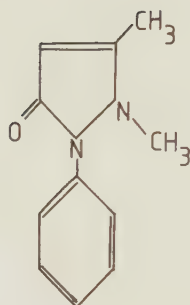
Die Beziehung $68\mu\text{Ci}/\text{mgAP}$ ergibt für die von uns durchgeführten Experimente mit narkotisierten Katzen, daß die AP-Dosis von 40mg/kg auf ca. 0,03mg/kg bei einer Versuchsdauer von 2 Stunden herabgesetzt wurde.

Diese Ergebnisse wären an sich sehr befriedigend. Jedoch ist die Anwendung eines ^{14}C -Isotops am Menschen nicht erlaubt. Als theoretisch mögliche und praktisch wünschenswerte Markierung würde sich das ^{131}J -Isotop anbieten. Leider ist es Experten (Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut München) bis jetzt nicht gelungen, eine ^{131}J -AP-Substanz zur Verfügung zu stellen. Es wurde bei derartigen Markierungsversuchen ein Benzolring des AP-Moleküls gesprengt und damit die für die Clearancebestimmung wichtige Struktur des AP zerstört.

Allerdings wäre eine ^{131}J -Markierung möglich am - dem AP stark ähnelnden - Antipyrin (Abb.70). Folglich sollte in einer vierten Versuchsreihe zunächst überprüft werden, ob bei der Messung der Magenschleimhautdurchblutung das ^{14}C -markierte Antipyrin einen gleichwertigen Ersatz für ^{14}C -AP dar-



Aminopyrin



Antipyrin

Abb. 70: Strukturformeln von Aminopyrin und Antipyrin.

stellt. Die Statistik zeigt, daß dies nicht der Fall ist. Zwar sind die in der AP-Gruppe und der Antipyringruppe gemessenen Volumina identisch und auch die Säurewerte stimmen überein. Aber die Antipyrinclearances liegen durchwegs signifikant niedriger als die AP-Clearances, was beweist, daß mit Antipyrin eigentlich nicht mehr die Magenschleimhautdurchblutung gemessen wird. Demnach ist es zwecklos, diese Substanz mit ^{131}J zu markieren, und man wird sich weiterhin bemühen müssen, AP mit einem im Menschen anwendbaren Isotop zu verbinden.

Schließlich wurde in einer fünften Versuchsreihe noch überprüft, ob mit reinem Technetium $^{99\text{m}}$ die Durchblutung der Magenschleimhaut gemessen werden könnte. Das metastabile Technetium war naheliegend, da es schon erfolgreich bei der Szintigraphie von Gehirn, Leber, Niere, Plazenta und

anderen Organen eingesetzt wird. Das Isotop wird unter anderem auch im Magen konzentriert. Deswegen findet es Verwendung zur Darstellung heterotoper Magenschleimhaut, z.B. im Ösophagus (Barrett-Syndrom) oder in Form des Meckel'schen Divertikels.

Einen Überblick über das biologische Verhalten, die Verteilung und die Ausscheidung des ^{99m}Tc geben Lathrop und Harper (116). Meier-Ruge und Fridrich (128) fanden, daß Technetium hauptsächlich durch die Belegzellen ausgeschieden wird und schloßen daraus, daß Tc im Sinne eines aktiven, vom Metabolismus der Belegzellen abhängigen Transports sezerniert wird. In einem solchen Fall wäre es allerdings unsinnig, Tc zur Messung der Mucosadurchblutung verwenden zu wollen. Engelhardt und Fridrich (68) machten auf eine Korrelation ^{99m}Tc - und HCl-Sekretion aufmerksam, während Irvine et al. (94) auf die Beziehung Tc-Sekretion - Magensaftvolumen hinwiesen. Schließlich erkannten Newman et al. (131) einen engen Zusammenhang zwischen Schleimhautdurchblutung und Permeabilität für ^{99m}Tc . 1967 verwandten Meredith und Khan (130) Technetium als Substrat zur indirekten Clearancemessung und verglichen das Ergebnis mit der direkt (elektrometrisch) gemessenen Totaldurchblutung. Sie fanden eine positive Korrelation. Trotzdem scheint hier Skepsis berechtigt, da nach ihren eigenen Angaben nicht - wie von Jacobson gefordert - 100%, sondern nur 30% des Substrates im Magen extrahiert werden. Selbst wenn man annimmt, daß diese Extraktion ausschließlich in der Mucosa stattfindet, wäre es wohl unbefriedigend, die menschliche Magenschleimhautdurchblutung messen zu wollen, indem man die Tc-Clearance bestimmt und mit 3,3 multipliziert. Dies wäre nur ein rechnerischer Ausweg, aber keine Lösung unseres Problems. Eben- sowenig überzeugend sind die Folgerungen, die Taylor et al. (169) aus ihren Ergebnissen ziehen.

Auch die Auswertung unserer eigenen Untersuchungen läßt den Schluß zu, daß die Technetium-Clearance zur Bestimmung der Magenschleimhautdurchblutung nicht relevant ist. Der Ver-

gleich mit der anerkannten AP-Clearance ergab in allen Perioden signifikant niedrigere Werte.

3. Korrelation Säureoutput - Clearance in den fünf Versuchsreihen:

Mitte der sechziger Jahre lag die Beziehung zwischen Magensekretion und Mucosadurchblutung noch völlig im Dunkeln (98). Die wenigen Studien, die es über dieses Thema gab, brachten die unterschiedlichsten Resultate. Cumming et al. berichteten 1963 (39), daß sie überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Sekretion und Durchblutung feststellen konnten. Solche negativen Ergebnisse erklärte Jacobson damit, daß die Autoren entweder keine direkte Messung der Mucosadurchblutung vornahmen, oder die Auswirkungen der Narkose oder des Operationstraumas das Ergebnis verfälschten. Eine große Anzahl von Experimenten am unnarkotisierten Tier, wobei meist die inzwischen etablierte AP-Clearance Anwendung fand, konnte schließlich den Zusammenhang zwischen Sekretion und Durchblutung bestätigen. Beispielsweise erhielten Jacobson et al. (100) eine positive Korrelation mit $r=0,95$ ($p < 0,01$). Während es über die Art der Beziehung noch immer verschiedene Spekulationen gibt (102), wurde die Korrelation Sekretion - Durchblutung inzwischen allgemein als Tatsache aufgenommen (2;96;97;99;101;140;141;150).

In der vorliegenden Arbeit wurde für alle fünf Versuchsreihen die Säure - Clearance - Korrelation für 1. Anstieg, Abfall und 2. Anstieg überprüft. Es zeigte sich beim vasopressininduzierten Abfall in immerhin 4 von 5 Fällen (Ausnahme: ^{14}C -AP + AP-Gruppe) eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$). Dagegen sind es bei beiden Pentagastrin-Anstiegen nur jeweils zwei Gruppen, in denen die Beziehung auf dem 5%-Niveau signifikant ist. Wir sind nicht der Ansicht, daß diese Unterschiede auf einen verschiedenartigen Wirkungsmodus der Pharmaka Vasopressin und Pentagastrin zurückzuführen sind. Auf der anderen Seite wäre es möglich, daß gerade die Ergebnisse des 1. Anstieges anders ausfallen

würden, wenn man ihn nicht von der 1. bis zur 4. Periode, sondern von den Basalwerten aus rechnen würde.

Als Erklärung für die niedrige Korrelation in einigen der Gegenüberstellungen könnte man Unzulänglichkeiten der Präparation in Erwägung ziehen, wie z.B. Narkose und Operationstrauma. Jedoch könnte eine Verfälschung des Ergebnisses auch eingetreten sein durch die rein rechnerische Aufteilung des Versuchsablaufes in drei Abschnitte. Es ist wahrscheinlich, daß für eine Korrelation mit $p < 0,05$ (wobei also die Grenzen der Irrtumswahrscheinlichkeit bei 95% liegen) weitaus mehr als 10 Werte verwendet werden müßten, um eine sichere Aussage treffen zu können.

F) Zusammenfassung:

Die AP-Clearance stellt die einzige anerkannte Methode zur Messung der Magenschleimhautdurchblutung dar. Das knochenmarkstoxische AP ist in der zur Clearancebestimmung nötigen Dosis am Menschen jedoch nicht anwendbar. Deshalb wurde versucht, durch radioaktive Markierung die Dosis zu senken.

Mit der

AP-Clearance verglichen wurden:

die ^{14}C -AP-Clearance,

die ^{14}C -AP + AP-Clearance.

Beide waren mit der AP-Clearance identisch. Da ^{14}C beim Menschen nicht eingesetzt werden darf, mußte ein anderes Markierungsverfahren gesucht werden. Bisher gelang es nicht, AP mit radioaktivem Jod zu koppeln. Diese Versuche werden fortgesetzt.

Als weitere Clearancesubstrate wurden überprüft:

^{14}C -Antipyrin,

$^{99\text{m}}$ Technetium.

Technetium erwies sich als irrelevant zur Messung der Schleimhautdurchblutung.

Auch die Antipyrin-Clearance stimmte nicht mit der AP-Clearance überein, obwohl Antipyrin strukturell dem AP ähnelt.

Es ist folglich zu postulieren, daß

1. die Struktur des AP nicht verändert werden darf und
2. dieses AP mit einem auch im Menschen anwendbaren Isotop zu markieren ist.

In einer zusätzlichen Untersuchung wurde die Beziehung Durchblutung - Säuresekretion überprüft. Beide verhalten sich zwar durchwegs parallel, doch konnte die hohe positive Korrelation anderer Veröffentlichungen nicht bestätigt werden.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß Magensekretion und Mucosadurchblutung weiterhin das Interesse der Forscher auf sich ziehen werden. Denn noch immer gibt es hier unge löste, wichtige Fragen in Bezug auf Physiologie und klinische Wissenschaft. Wenn man erst das Clearancesubstrat, das die quantitative Messung der Magenschleimhautdurchblu-

tung am Menschen ermöglicht, gefunden haben wird, wird diese Methode auch in die klinische Diagnostik eingehen. Sie kann dann im klinischen Bereich zur Klärung vieler Probleme beitragen, unter anderem auch das Zusammenspiel von Säure und Durchblutung bei der Entstehung eines Ulcus ventriculi untersuchen helfen.

G) Anhang

1. Schrifttum:

- 1) Aagaard, P., Schmidt, A.:
The effect of ICI50123 (pentapeptide) on acid secretion in man.
Scand. J. Gastroenterol. 2, 265-268 (1967)
- 2) Albinus, M., Sewing, K.F.:
Effect of burimamid and metiamide on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow in cats.
Experientia 30 (12), 1435-1437 (1974)
- 3) Albinus, M., Sewing, K.F.:
Effect of burimamide on gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow in cats.
Agents and Actions 3, 172 (1973)
- 4) Alexander, W.D., Harden, R., Shimmins, J.:
The concentration of iodide, pertechnetate and bromide in human saliva and gastric juice.
Proc. Phys. Soc. 10, 89-90P (1967)
- 5) Anderson, J.C., Barton, M.A., Gregory, R.A., Hardy, P.M., Kenner, G.W., Leod, J.K., Mac, Preston, J., Sheppard, R.C.:
Synthesis of gastrin.
Nature (Lond.) 204, 933 (1964)
- 6) Arnold:
Handbuch der Anatomie des Menschen.
II., Bd.I., Abt. Freiburg, 1847
- 7) Aures, D., Guth, P.H., Grossman, M.J.:
Use of neutral red to measure gastric mucosal blood flow.
Gastroenterology 68, 1057 (1975)
- 8) Baker, B.L.:
Cell replacement in the stomach.
Gastroenterology 46, 202-203 (1964)
- 9) Barclay, A.E., Bentley, F.H.:
The vascularisation of the human stomach. A preliminary note on the shunting effect of trauma.
Brit. J. Radiol. 22, 62-67 (1949)
- 10) Barlow, T.E.:
Arterio-venous anastomoses in the human stomach.
J. of Anatomy 85, part I, 1-5
- 11) Barlow, T.E., Bentley, F.H., Walder, D.N.:
Arteries, veins and arterio-venous anastomoses in the human stomach.
Surg. Gyn. Obstet. 93, 657-671 (1951)
- 12) Beacham, J., Bentley, P.H., Gregory, R.A., Kenner, G.W., Leod, J.K., Mac, Sheppard, R.C.:
Synthesis of human gastrin I.
Nature (Lond.) 209, 585 (1966)
- 13) Bell, P.R.F., Battersby, C.:
Effect of vasopressin (pitressin) on gastric mucosal blood flow measured by clearance of krypton.
Surgery 66, 510-514 (1969)

- 14) Bell, P.R.F., Battersby, C.:
Effect of vagotomy on gastric mucosal blood flow.
Gastroenterology 54, 1032 (1968)
- 15) Bell, P.R.F., Battersby, C.:
The effect of arterial $p\text{CO}_2$ on gastric mucosal blood flow measured by clearance² of kr 85.
Surgery 62, 468-474 (1967)
- 16) Bell, P.R.F., Battersby, C., Harper, A.M.:
Gastric mucosal blood flow in the dog measured by clearance of krypton 85 - the response to histamin.
Brit. J. Surgery 54, 1003-1007 (1967)
- 17) Bell, P.R.F., Shelley, T.:
Gastric mucosal blood flow and acid secretion in conscious animals measured by heat clearance.
Amer. J. Dig. Dis. 13, 685-696 (1968)
- 18) Bentley, P.H., Kenner, G.W., Sheppard, R.C.:
Structures of human gastrin I and II.
Nature (Lond.) 209, 583 (1966)
- 19) Bergmann, G.v.:
Das spasmogene Ulcus pepticum.
Münch. med. Wschr. 55, 169 (1913)
- 20) Bickel, J.G., Witten, T.A., Killian, M.K.:
Use of pertechnetate clearance in the study of gastric physiology.
Gastroenterology 63, 60-66 (1972)
- 21) Blum, A.L.:
Kinetics of inhibition of canine gastric secretion by vasopressin.
Gastroenterology 61, 461-469 (1971)
- 22) Bochenek, W., Long, J.F., Balint, J.A.:
Relationship of aminopyrine clearance to gastric secretion after feeding and feeding plus fat.
Am. J. Physiol. 220, 945-948 (1971)
- 23) Brodie, B.B., Axelrod, I.:
The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material.
J. Pharmacol. exp. ther. 99, 171-184 (1950)
- 24) Brown-Grant, K., Cumming, J.D., Haigh, A.L., Harries, E.H.L.:
The secretion of radioactive iodide by the stomach of the anaesthetized dog in relation to total gastric blood flow and to acid secretion.
J. Physiol. (Lond.) 177, 337-345 (1965)
- 25) Büchner, F., Siebert, P., Mollov, P.J.:
Über experimentell erzeugte akute peptische Geschwüre des Rattenvormagens.
Beitr. path. Anat. 81, 391 (1929)
- 26) Butt, E.M., Hoffman, A.M., Soll, S.N.:
Experimental production of neutropenia with aminopyrine.
Archives intern. Med. 64, 26 (1939)

- 27) Bynum, R.E., Jacobson, E.D.:
Blood flow and gastrointestinal function.
Gastroenterology 60, 325 (1971)
- 28) Campbell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologen und Mediziner.
Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 29) Caridis, D.T., Porter, J.F., Smith, G.:
Detection of histamin in venous blood from the stomach
acid secretion evoked by intravenous pentagastrin.
Lancet 1, 1281-1282 (1968)
- 30) Chahal, P., Holton, P., King, J.A.:
Proceedings: Comparison of neutral red and other markers
used for the estimation of gastric mucosal blood flow.
J. Physiol. (Lond.) 256, 1, 29P (1976)
- 31) Classen, M.:
Gastric secretion analysis using pentagastrin.
Deutsch. Med. Wschr. 93, 704-705 (1968)
- 32) Cohnheim, J.:
Untersuchungen über die embolischen Prozesse.
Berlin 1872
- 33) Cooke, H.J., Cooke, A.R.:
Correlation between the weight of gastric mucosa and
maximal acid secretion.
Digestion 1, 209-212 (1968)
- 34) Cowley, D.J., Code, C.F.:
Effects of secretory inhibitors on mucosal blood flow
in nonsecreting stomach of conscious dogs.
Am. J. Physiol. 218, 270-274 (1970)
- 35) Cowley, D.J., Code, C.F.:
Effects of secretory inhibitors on mucosal blood flow
in nonsecretory Heidenhain-pouches.
Gut 10, 1053 (1969)
- 36) Cowley, D.J., Code, C.F.:
Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition
by gastrin pentapeptide.
Gastroenterology 52, 1131 (1967)
- 37) Cowley, D.J., Code, C.F., Fiasse, R.:
Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition
by gastrin pentapeptide and gastrone.
Gastroenterology 56, 659-666 (1969)
- 38) Cumming, J.D., Greetham, R.B., Percival, H.G.:
The 'exhausting' of gastric acid secretion during pro-
longed experiments on anaesthetized dogs.
J. Physiol. (Lond.) 200, 61P-62P (1969)
- 39) Cumming, J.D., Haigh, A.L., Harries, E.H.L., Nutt, M.E.:
A study of gastric secretion and blood flow in the an-
aesthetized dog.
J. Physiol. (Lond.) 168, 219-233 (1963)
- 40) Curwain, B.P.:
Comparison of the clearances of ^{14}C -aniline and amino-
pyrine for the measurement of gastric mucosal blood flow.
J. Physiol. 222, 1-3P (1972)

- 41) Curwain, B.P.:
Gastric mucosal blood flow relative to gastric acid secretion to different stimuli in conscious dogs.
J. Physiol. (Lond.) 229, 34P-35P (1973)
- 42) Curwain, B.P., Holton, P.:
Proceedings: Effect of isoprenaline on gastric acid secretion and mucosal blood flow during stimulation by pentagastrin or feeding.
Brit. J. Pharmacol. 44, 332P (1972)
- 43) Curwain, B.P., Holton, P.:
Radioactive aniline clearance from canine gastric pouches for the measurement of gastric mucosal blood flow.
Brit. J. Pharmacol. 41, 384P (1971)
- 44) Curwain, B.P., Holton, P.:
The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in dogs.
Brit. J. Pharmacol. 46, 225-233 (1972)
- 45) Curwain, B.P., Holton, P.:
The measurement of dog gastric mucosal blood flow by radioactive aniline clearance compared with aminopyrine clearance.
J. Physiol. 229, 115-131 (1973)
- 46) Curwain, B.P., Holton, P., Spencer, J.:
Evidence that the inhibitory effect of burimamide on gastric secretion is not due to decreased gastric mucosal blood flow.
Proc. physiol. soc. 33P-34P (1972)
- 47) Curwain, B.P., Holton, P., Spencer, J.:
The effect of betahistidine on gastric acid secretion and mucosal blood flow in conscious dogs.
Brit. J. Pharmacol. 46, 351-354 (1972)
- 48) Cutting, W.C., Dodds, E.C., Noble, R.L., Williams, P.C.:
Pituitary control of alimentary blood flow and secretion.
Proc. roy. soc. B. 123, 39 (1937)
- 49) Delaney, J.P., Grim, E.:
Canine gastric blood flow and its distribution.
Am. J. Physiol. 207, 1195 (1964)
- 50) Delaney, J.P., Grim, E.:
Canine blood flow and its distribution.
Am. J. Physiol. 208, 353-358 (1964)
- 51) Delaney, J.P., Grim, E.:
Experimentally induced variations in canine gastric blood flow and its distribution.
Am. J. Physiol. 208, 353-358P (1965)
- 52) Delaney, J.P., Grim, E.:
Relative blood flow to the gastric lesser curvature of the dog.
Amer. J. Dig. Dis. 10, 201-204 (1965)
- 53) Delaney, J.P., Weiner, D., Grim, E.:
Effects of epinephrine and norepinephrine on intramural distribution of gastric blood flow.
Fed. Proc. 21, 103 (1962)

- 54) Demling, L., Classen, M.:
Die Steuerung der gastrointestinalen Schleimhautdurchblutung und ihr Einfluß auf die Verdauung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 274-279 (1969)
- 55) Demling, L., Gromotka, R.:
Über eine unblutige kalorimetrische Methode zur fortlaufenden Bestimmung der entero-portalen Durchblutung.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1826 (1957)
- 56) Demling, L., Ottenjahn, R.:
Die Durchblutung des menschlichen Magens.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 69. Kongreß 1963, S. 146
Verlag v. J.F. Bergmann in München
- 57) Demling, L., Ottenjahn, R.:
Erste Erfahrungen mit einem Gerät zur Durchblutungsmessung an der menschlichen Magenschleimhaut.
Dtsch. Ges. Verd.-Stoffw.Krank., 21. Tag., Hamburg, 1961
Gastroenterologia Suppl. ad Vol. 97, 174-176 (1962)
- 58) Demling, L., Ottenjahn, R., Wachsmann, F.:
Method for measurement of blood flow and acidity in the human stomach.
Amer. J. Dig. Dis. 9, 517 (1964)
- 59) Demling, L., Wachsmann, F.:
A new method for measuring blood flow variations in the gastric mucosa.
German Med. Month 6, 189 (1961)
- 60) Demling, L., Wachsmann, F.:
Meßgerät für Durchblutungsänderungen an der menschlichen Magenschleimhaut.
Medizinal-Markt/Acta Medicitechnica: 2, 70 (1962)
- 61) Demling, L., Wachsmann, F.:
Neue Methode zur Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut.
Dtsch. med. Wschr. 86, 944-946 (1961)
- 62) Demling, L., Zach, J.:
Durchblutung, Temperatur und Säurebildung des Magens.
Klin. Wschr. 32, 1056 (1954)
- 63) Demling, L., Zach, J.:
Temperatur und Acidität des Magens bei lokaler Mangel-durchblutung.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 227, 509-518 (1956)
- 64) Disse:
Über die Blutgefäße der menschlichen Magenschleimhaut besonders über Arterien derselben.
Arch. mikr. Anat. 63, 512-531 (1904)
- 65) Dörup, F.:
Untersuchungen über die feinere topographische Verteilung der Arterien in den verschiedenen Schichten des menschlichen Magens.
Zschr. Anat. Entw. 64, 279-347 (1922)
- 66) Dorricott, N.J., Eisenberg, H., Silen, W.:
Effect of intraarterial vasopressin on canine gastric mucosal permeability.
Gastroenterology 65, 625-629 (1973)

- 67) Elster, K., Duschek, P., Heinkel, K.:
Ein Beitrag zur Histologie der menschlichen Magenschleimhaut.
Meßergebnisse über den Verlauf der Fundus-Antrum-Grenze.
Z. Ges. Inn. Med. 14, 728-732 (1959)
- 68) Engelhardt, G., Fridrich, R.:
Physiologische und pathologische Befunde bei der Anwendung von Technetium^{99m} zur Magenszintigraphie.
Schweiz. med. Wschr. 98, 301-304 (1968)
- 69) Ewers, H.R.:
Gastric secretion analysis with pentagastrin (gastrodiagnost).
Med. Klin. 65, 1170-1175 (1970)
- 70) Fisher, R.A.:
Statistical methods for research workers.
Hafner Inc., Edinburgh: Oliver and Boyd, XV, 1956
- 71) Forster, R.E.:
Measurement of gastrointestinal blood flow by means of gas absorption.
Gastroenterology 52, 381 (1967)
- 72) Gheorghui, T., Frotz, H., Philippen, R.:
The quantitative evaluation of gastric juice analysis with pentagastrin.
Med. Welt 43, 1867-1869 (1970)
- 73) Gibbs, F.A.:
A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc. Soc. exp. Biol. 31, 141 (1933)
- 74) Grayson, J.:
Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow.
J. Physiol. (Lond.) 118, 54-72 (1952)
- 75) Gregory, H., Hardy, P.M., Jones, D.S., Kenner, G.W., Sheppard, C.:
The antral hormone gastrin.
Nature (Lond.) 204, 931 (1964)
- 76) Gregory, R.A., Tracy, H.J.:
Constitution and properties of two gastrins extracted from dog antral mucosa.
J. Physiol. (Lond.) 169, 18P (1963)
- 77) Grim, E.:
Discussion of 'blood flow and secretion in the stomach'.
Gastroenterology 52, 421-422 (1967)
- 78) Gugler, R., Eichelbaum, M., Kaess, H.:
Studies on gastric acid secretion following pentagastrin administration.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 228-230 (1968)
- 79) Günzburg, F.:
Zur Kritik des Magengeschwürs, insbesondere des perforierenden.
Arch. physiol. Heilk. 11, 516 (1852)
- 80) Guth, P.H.:
Gastric blood flow in restraint stress.
Dig. Dis. 17, 807 (1972)

- 81) Guth, P.H., Smith, E.:
The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation.
Gastroenterology 71, 435-438 (1976)
- 82) Haigh, A.L., Moffitt, J.A., Steedman, W.M.:
The action of a synthetic gastrin-like peptide (ICI50123) on gastric blood flow and acid secretion in dog.
J. Physiol. (Lond.) 191, 45-46P (1967)
- 83) Harjola, P.T., Sivula, A.:
Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock.
In vivo study of pathogenesis in rabbits.
Ann. Surg. 163, 21 (1966)
- 84) Harper, A.A., Reed, J.D., Smy, J.R.:
Gastric blood flow in anaesthetized cats.
J. Physiol. 194, 795-807 (1968)
- 85) Hays, M.T.:
^{99m}Tc-pertechnetate transport in man; absorption after subcutaneous and oral administration; secretion into saliva and gastric juice.
J. Nucl. Med. 14, 331-335 (1973)
- 86) Henning, N., Demling, L., Gromotka, R.:
Conservative methods of determination of blood flow of the digestive organs.
Am. J. Dig. Dis. 5, 655-667 (1960)
- 87) Henning, N., Demling, L., Gromotka, R.:
Die Durchblutung des menschlichen Magens.
Dtsch. Zschr. Verd.-Stoffw. Krank. 17, 55 (1957)
- 88) Henning, N., Heinkel, K., Elster, K.:
Ergebnisse bioptischer und gastrokopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Ulcus duodeni.
Klin. Wschr. 1088 (1954)
- 89) Hensel, H., Ruef, J., Golenhofen, K.:
Fortlaufende Registrierung der Muskeldurchblutung am Menschen mit einer Calorimetersonde.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 259, 267 (1954)
- 90) Herzog, W.:
Das Ulcus ventriculi und duodeni als Folge einer Durchblutungsstörung.
2. Weltkongreß f. Gastroenterologie, München, II, 367 (1963)
- 91) Holder, L.E., Ashare, A.B., Smith, W., Saenger, E.:
Pentagastrin: a new drug for stimulating gastric secretion of pertechnetate.
J. Nucl. Med. 16, 535-536 (1975)
- 92) Hollander, F.:
The two-component mucous barrier; its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration.
Arch. intern. med. 93, 107-120 (1954)
- 93) Howell, G.L., Middelworth, L.v.:
Gastric iodide and chloride clearances in dogs.
Proc. Soc. exp. Biol. 93, 602-605 (1956)

- 94) Irvine, W.J., Stewart, A.G., McLoughlin, G.P., Tothill, P.:
Appraisal of the application of ^{99m}Tc in the assessment
of gastric function.
Lancet 2, 648-653 (1967)
- 95) Jacobson, E.D.:
Clearances of the gastric mucosa.
Gastroenterology 54, 434 (1968)
- 96) Jacobson, E.D.:
Physiology and pathophysiology of the circulation of the
stomach.
J. Okla. Med. Ass. 60, 461-465 (1967)
- 97) Jacobson, E.D.:
Secretion and blood flow in the gastrointestinal tract.
In: *Handbook of physiology*, Washington DC: Amer. Physiol. Soc.
sec. 6, vol. 2, 1043-1062 (1967)
- 98) Jacobson, E.D.:
The circulation of the stomach.
Gastroenterology 48, 85-109 (1965)
- 99) Jacobson, E.D., Eisenberg, M.M., Swan, K.G.:
Gastric blood flow in conscious animals.
Clin. Res. 13, 536 (1965)
- 100) Jacobson, E.D., Linford, R.H., Grossman, M.J.:
Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied
by a clearance technic.
J. of clin. invest. 45, 1 (1966)
- 101) Jacobson, E.D., Scott, J.B., Fröhlich, E.D.:
Hemodynamics of the stomach.
II. Relation between gastric secretion and blood flow.
Amer. J. Dig. Dis. 7, 786 (1962)
- 102) Jacobson, E.D., Swan, K.G., Grossman, M.J.:
Blood flow and secretion in the stomach.
Gastroenterology 52, 414-420 (1967)
- 103) Jaros, R., Schussheim, A., Levy, L.M.:
Preoperative diagnosis of bleeding Meckel's diverticulum
utilizing ^{99m}Tc -technetium pertechnetate scinti-imaging.
J. Pediatr. 83, 45-49 (1973)
- 104) Jewett, T.C.jr., Duszynski, D.O., Allen, J.E.:
The visualization of Meckel's diverticulum with ^{99m}Tc -
pertechnetate.
Surgery 68, 567-570 (1970)
- 105) Kaess, H., Gugler, R., Eichelbaum, M.:
Studies on gastric juice secretion following stimulation
with pentagastrin ICI50123.
Klin. Wschr. 46, 93-97 (1968)
- 106) Kantero, J., Mustala, O., Palva, I.P.:
Drug induced agranulocytosis with special reference to
aminophenazone.
Acta Med. Scan. 192, 327-330 (1972)
- 107) Karlmark, B., Öbrink, K.J.:
The antidiuretic hormone as an inhibitor of gastric secretion.
Scand. J. Gastroent. 2, 124-128 (1967)

- 108) Khettery, J., Effmann, E., Grand, R.J., Treves, S.:
Effect of pentagastrin, histalog, glucagon, secretin
and perchlorate on the gastric handling of ^{99m}Tc per-
technetate in mice.
Radiology 120, 629-631 (1976)
- 109) Klebs, E.:
Handbuch der pathologischen Anatomie.
Berlin 1869, I, S.185 u. 278
- 110) Klein, H.J., Gheorghui, T., Frotz, H., Eder, M.:
Untersuchung der Pentagastrinwirkung auf die Sekretion
des Rattenmagens.
Zschr. ges. exp. Med. 148, 124-130 (1968)
- 111) Koch, H.:
Mucosal blood flow in the stomach.
Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg.) 19, 305-308 (1972)
- 112) Koch, H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Messung der Schleim-
hautdurchblutung des Magens mit der Wärmeleitsonde.
Erl. Nü. Univ., Med. Fak., Habil. Schr., 1973
- 113) Koch, H., Demling, L.:
Durchblutung der Magenschleimhaut.
Die Oberbauchereinheit; Internat. Symp., Wien 1974,
Schattauer-Verlag S.67
- 114) Konjetzny, G.E.:
Die Geschwürsbildung im Magen, Duodenum und Jenunum.
Entstehungsbedingungen und Entwicklungsgang.
Enke, F., Stuttgart 1947
- 115) Lanciault, G., Jacobson, E.D.:
The gastrointestinal circulation.
Gastroenterology 71, 851-873 (1976)
- 116) Lathrop, K.A., Harper, P.V.:
Biologic behaviour of ^{99m}Tc from ^{99m}Tc -pertechnetate ion.
Prog. Nucl. Med. 1, 145-162 (1972)
- 117) Lawson, L.J., Dragstedt, L.R.:
Vasopressin and gastric secretion.
Arch. Surg. (Chicago) 90, 273-278 (1965)
- 118) Lillibridge, C.B.:
The fine structure of normal human gastric mucosa.
Gastroenterology 47, 269-290 (1964)
- 119) Lim, R.K.S., Necheles, H., Ni, T.G.:
The vasomotor reactions of the (vivi-perfused) stomach.
Chinese J. Physiol. 1, 381-396 (1927)
- 120) Lin, T.M., Warrick, M.W.:
Effect of glucagon on pentagastrin-induced acid secretion
and mucosal blood flow in the dog.
Gastroenterology 61, 328-331 (1971)
- 121) Lipschütz, W.:
Der Durchtritt der Halogene durch die Membranen des
tierischen Organismus.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 147, 142-167 (1929)

- 122) Lorentz, H.J., Schwartz, W.:
Zum gegenwärtigen Stand der Magensafttitration.
Zschr. inn. Med. 25, 940 (1970)
- 123) Main, J.H., Whittle, B.J.:
Proceedings: Effects of prostaglandin E₂ on rat gastric
mucosal blood flow as determined by ¹⁴C²-aniline clearance.
Brit. J. Pharmacol. 44, 331-332P (1972)
- 124) Makhlouf, G.M., McManus, J.P.A., Card, W.I.:
Action of the pentapeptide ICI50123 on the gastric secretion
in man.
Gastroenterology 51, 455-465 (1966)
- 125) Marowski, B., Ambrosius, G.:
The demonstration of heterotopic gastric mucosa in the
esophagus with ^{99m}Tc pertechnetate.
Fortschr. geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 125, 44-47 (1976)
- 126) Marsden, D.S., Priebe, C.J.:
Preliminary appraisal of present ^{99m}Tc pertechnetate
techniques for detecting ectopic gastric mucosa.
Radiology 113, 459-460 (1974)
- 127) Mason, M.C., Giles, G.R., Clar, C.G.:
Continuous intravenous pentagastrin as a stimulant of
maximal gastric acid secretion.
Gut 10, 34-38 (1969)
- 128) Meier-Ruge, W., Fridrich, R.:
Die Verteilung von Tc^{99m} und Jod¹³¹ in der Magenschleimhaut.
Histochemie 19, 147-154 (1969)
- 129) Menguy, R.:
Effects of histamine on gastric blood flow.
Amer. J. Dig. Dis. 7, 383-393 (1962)
- 130) Meredith, J.H., Khan, J.:
Gastric blood flow measurement by technetium clearance technic.
Amer. Surg. 33, 969-972 (1967)
- 131) Newman, B.M., Elder, J.B., Gillespie, I.E.:
Proceedings: The relationship between antro-fundic permeability
and gastric mucosal blood flow using tracer techniques.
Gut 16, 823 (1975)
- 132) Öztürkan, O., de Saint-Blanquat, G., Derache, R.:
Effects of several anaesthetics on gastric mucosal blood
flow in the rat.
Experientia 29, 811-812 (1973)
- 133) Pace, J.L.:
The vascular pattern of human gastric mucosa.
Rendic. R. Gastroenterol. 3, 9-13 (1971)
- 134) Palmer, E.D., Buchanan, D.P.:
On the ischemic basis of 'peptic' ulcer.
I. Historical definition of present status.
Ann. Int. Med. 38, 1187 (1953)
- 135) Panum, P.L.:
Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie.
Virchows Arch. path. Anat. 25, 308 u. 433 (1862)

- 136) Payr, E.:
Experimente über Magenveränderungen als Folge von Thrombose
und Embolie im Pfortadergebiet.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 84, 799 (1907)
- 137) Perey, B.J.F.:
Recent advances in the physiology of gastric acid secretion.
Canad. Med. Assn. J. 89, 1183-1188 (1963)
- 138) Peters, R.M., Womack, N.A.:
Hemodynamics of gastric secretion.
Ann. Surg. 148, 537 (1958)
- 139) Du Plessis, D.J.:
Pathogenesis of gastric ulceration.
Lancet 1, 974-978 (1965)
- 140) Reed, J.D., Sanders, D.J.:
Pepsin secretion, gastric motility and mucosal blood flow
in the anaesthetized cat.
J. Physiol. 216, 159-170 (1971)
- 141) Reed, J.D., Sanders, D.J.:
Splanchnic nerve inhibition of gastric acid secretion and
mucosal blood flow in anaesthetized cats.
J. Physiol. 219, 555-570 (1971)
- 142) Reed, J.D., Sanders, D.J., Thorpe, V.:
The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid
secretion and mucosal blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. 214, 1-13 (1971)
- 143) Reed, J.D., Smy, J.R.:
Mechanism relating gastric acid secretion and mucosal blood
flow during gastrin and histamine stimulation.
J. Physiol. 219, 571-585 (1971)
- 144) Reeves, T.B.:
A study of the arteries supplying the stomach and duodenum
and their relation to ulcer.
Surg. Gyn. Obstet. 30, 374-385 (1920)
- 145) Ritchie, W.P., Barzilai, A., Delaney, J.P.:
Mucosal cellular populations and distribution in the normal
canine stomach.
Anat. Rec. 155, 111 (1966)
- 146) Rosenberg, A., Guth, P.H.:
A method for the InVivoStudy of the gastric microcirculation.
Microvascular Research 2, 111-112 (1970)
- 147) Rosenkrantz, J.G., Simon, R.C., Waddell, W.R.:
Gastric mucosal blood flow: Measurement by Fick-principle.
J. Surg. Res. 8, 138-141 (1968)
- 148) Rosenthal, L., Henry, J.N., Murphy, D.A., Freeman, L.M.:
Radiopertechnetate imaging of the Meckel's diverticulum.
Radiology 105, 371-373 (1972)
- 149) Rössle, R.:
Das runde Geschwür des Magens und des Zwölffingerdarmes
als "zweite Krankheit".
Mitt. Grenzgeb. Med. und Chir. 25, 766 (1913)

- 150) Rudick, J., Semb, L.S., Guntheroth, W.G., Mullins, G.L., Harkins, H.N., Nyhus, L.M.:
Gastric blood flow and acid secretion in the conscious dog under various physiological and pharmacological stimuli.
Surgery 58, 47 (1965)
- 151) Rudick, J., Werther, J.L., Chapman, M.L., Dreiling, D.A., Janowitz, H.D.:
Influence of pentagastrin on mucosal blood flow on canine fundic and antral pouches.
Clin. Res. 17, 310 (1969)
- 152) Rudick, J., Werther, J.L., Chapman, M.L., Dreiling, D.A., Janowitz, H.D.:
Mucosal blood flow in canine antral and fundic pouches.
Gastroenterology 60, 263 (1971)
- 153) Rudick, J., Werther, J.L., Chapman, M.L., Janowitz, H.D., Kark, A.E.:
Effects of physiologic and supramaximal doses of pentagastrin on mucosal blood flow in antral and fundic pouches.
Surgery 71, 405-411 (1972)
- 154) Sanyal, A.K., Waton, N.G.:
Inhibition of gastric secretion by pentagastrin.
J. Physiol. 222, 47-48P (1972)
- 155) Sapirstein, L.A.:
Regional blood flows by fractional distribution of indicators.
Amer. J. Physiol. 193, 161-168 (1958)
- 156) Seirafi, R., Jansons, V., Ruiz, E., Reid, C.L.:
The vascular component in the causal genesis of peptic ulcer.
Surg. Forum 11, 33 (1960)
- 157) Shore, P.A., Brodie, B.B., Hogben, C.A.M.:
The gastric secretion of drugs: A pH partition hypothesis.
J. Pharmacol. exp. Ther. 119, 361-369 (1957)
- 158) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 159) Skarstein, A., Svanes, K.:
Blood flow distribution in the stomach of cats with gastric ulcer.
Scand. J. Gastroenterol. 10, 339-345 (1975)
- 160) Snedecor, G.W., Cochran, W.G.:
Statistical methods
Ames, Iowa, The Iowa state university press, 1967
- 161) Swan, K.G., Jacobson, E.D.:
Gastric blood flow and secretion in conscious dogs.
Amer. J. Physiol. 212, 891-896 (1967)
- 162) Svensson, S.O., Emas, S.:
Acid response to graded doses of pentagastrin and feeding and effect of atropine in Heidenhain pouch cats.
Scand. J. Gastroenterol. 9, 281-286 (1974)
- 163) Schapiro, H., Storer, E.H., Britt, L.G.:
Action of antidiuretic hormone on gastric secretion.
Arch. Surg. (Chicago) 92, 699-703 (1966)
- 164) Schellerer, W.:
The role of mucosal blood flow in the pathogenesis of stress ulcers.
Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg.) 21, 138-141 (1974)

- 165) Schmidt, G., Petersen, R.A., Roszbach, M., Hansky, J.:
Pentagastrin as a gastric secretory stimulant.
Med. J. Aust. 2, 580-582 (1968)
- 166) Steel, R.G.D.:
Principles and procedures of statistics.
107. Mc Graw-Hill Book Company, Inc., New York, 1960
- 167) Tague, L.L., Jacobson, E.D.:
Evaluation of ^{14}C -aminopyrine-clearance for determination
of gastric mucosal blood flow.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 151, 707-710 (1976)
- 168) Tague, L.L., Jacobson, E.D.:
Radiometric aminopyrine clearance technic for determing
gastric mucosal blood flow.
Gastroenterol. 68, A 138, p 995 (1975)
- 169) Taylor, T.V., Pullan, B.R., Elder, J.B., Torrance, B.:
Observations of gastric mucosal blood flow using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in
rat and man.
Brit. J. Surg. 62, 157 (1975)
- 170) Thompson, J.E., Vane, J.R.:
Gastric secretion induced by histamine and its relationship
to the rate of blood flow.
J. Physiol. 121, 433-444 (1953)
- 171) Virchow, R.:
Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre der Unter-
leibsaffektionen.
Arch. path. Anat. V, 281-375 (1853)
- 172) Wanke, M.:
Gefäßfaktoren als integrierende Komponente in der Pathogenese
des Ulcus ventriculi.
Med. Welt 18, 3003-3009 (1967)
- 173) Wanke, M.:
Sklerose der trunkulär-afferenten und radikulär-intramuralen
Magenarterien; ihr Einfluß auf die Pathogenese des Ulcus
ventriculi.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 306, 215 (1964)
- 174) Wanke, M., Grünberg, W.:
Vergleichende Untersuchungen zur Orthologie und Pathologie
des elastisch-muskulären Begleitapparates der Magengefäße
und dessen Bedeutung für das Ulcus ventriculi.
Z. Gastroenterologie 2, 349 (1964)
- 175) Wilson, D.E., Ginsberg, B., Levine, R.A., Washington, A.:
Effect of glucagon on histamine- and pentagastrin-stimulated
canine gastric acid secretion and mucosal blood flow.
Gastroenterology 63, 45-50 (1972)
- 176) Wilson, D.E., Levine, R.A.:
The effect of prostaglandin E_1 on canine gastric acid secretion
and gastric mucosal blood flow.
Amer. J. Dig. Dis. 17, 527-532 (1972)
- 177) Winter, P.F.:
Letter: Cellular site of $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ secretion in the stomach.
J. Nucl. Med. 17, 756-757 (1976)

2. Diagramme und Tabellen:

Tabelle 1: Katzensgewichte

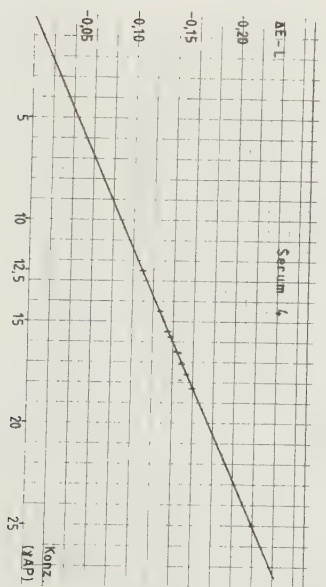
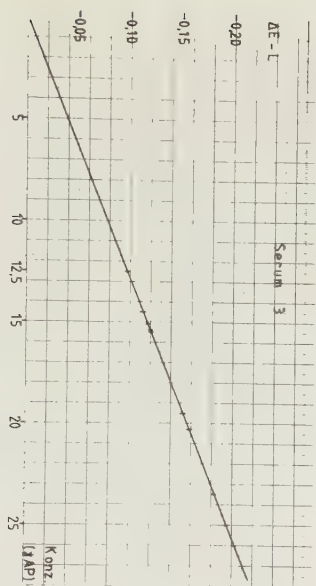
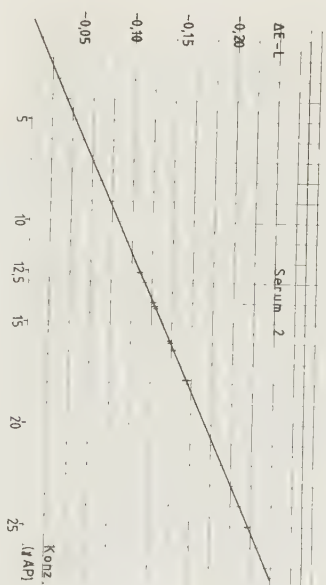
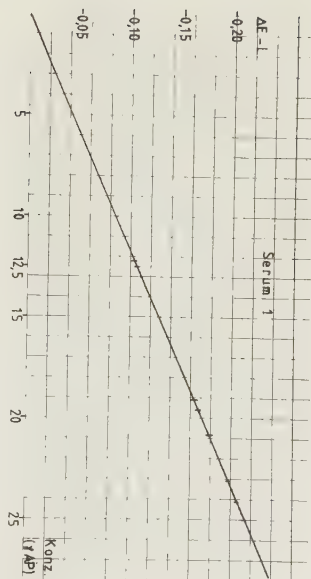
	AP	$^{14}\text{C-AP}$	$^{14}\text{C-AP+AP}$	$^{14}\text{C-Anti}$	$\text{Tc}^{99\text{m}}$	
1	2,5	1,9	2,5	2,2	2,0	
2	1,9	2,4	2,7	2,7	2,4	
3	2,1	2,6	2,6	2,9	2,1	
4	2,2	2,6	2,0	2,7	2,2	
5	2,7	2,1	2,0	2,0	3,3	
6	3,1	2,2	2,2	2,0	3,5	
7	3,5	2,5	3,3	2,2	2,4	
8	3,5	2,2	2,4	3,0	2,4	
9	3,3	1,7	3,2	2,9	4,3	
10	2,7	2,1	3,0	2,3	2,0	
$\bar{x}$	2,75	2,23	2,59	2,44	2,49	2,50
s	0,58	0,30	0,47	1,14	0,39	0,19

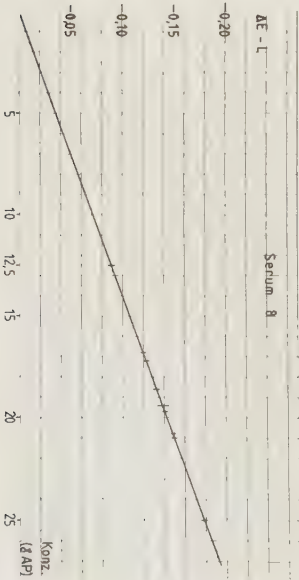
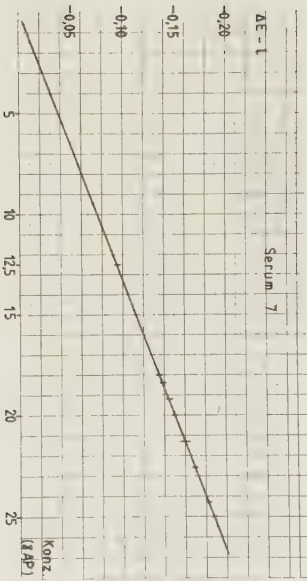
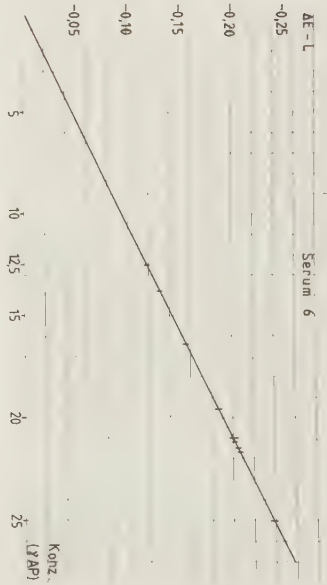
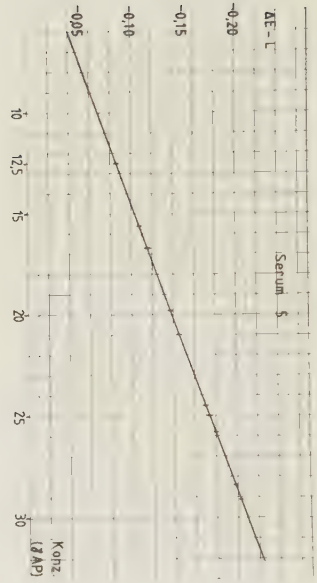
Kurve 2-21: Eichkurven zur Berechnung der AP-Konzentration in Serum und Magensaft. Beim Serum gelten 12,5 und 25 μ AP als Bezugspunkte. Die tatsächlich gemessenen Konzentrationen ergeben sich also aus gemessener Konzentration $\times 2$. Beim MS sind die Bezugspunkte 25 und 50 μ AP/ml. Durch Multiplikation der abgelesenen Werte mit 20 erhält man die tatsächlich gemessenen Konzentrationen.

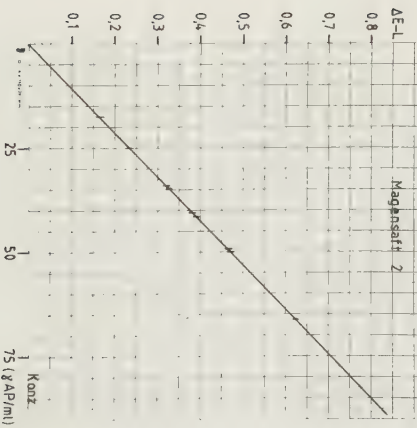
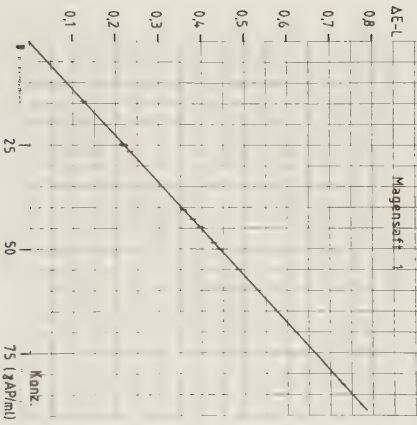
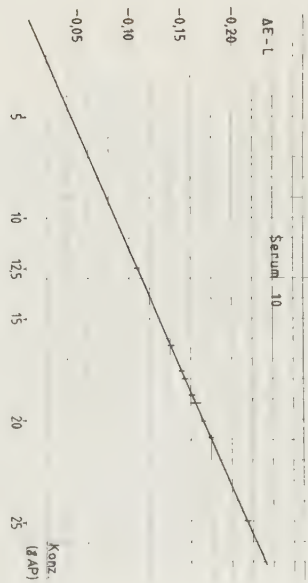
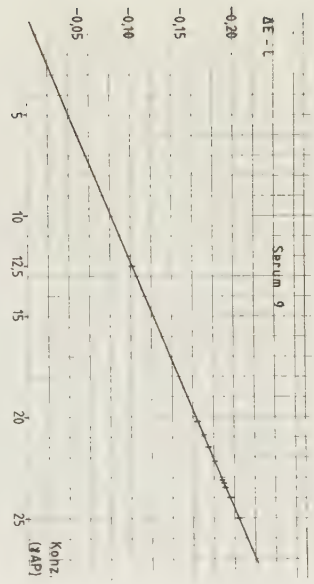
Tabelle 22 und 23: Einzelwerte der gemessenen AP-Konzentrationen in Serum und Magensaft.

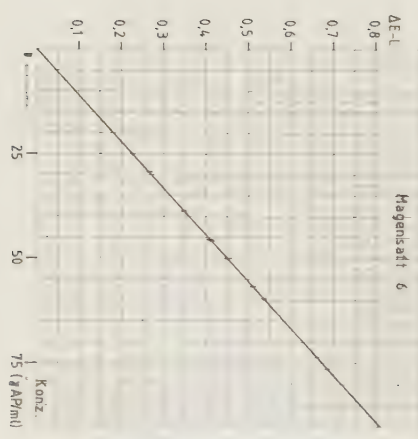
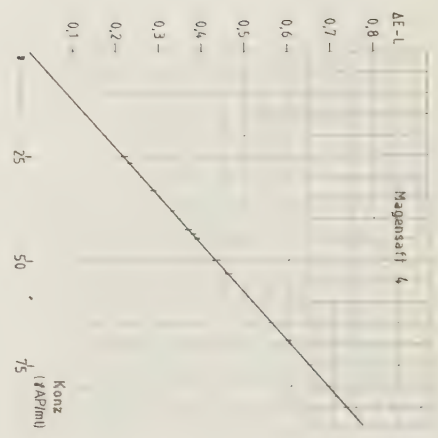
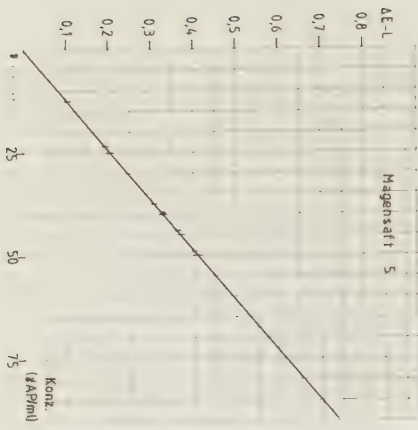
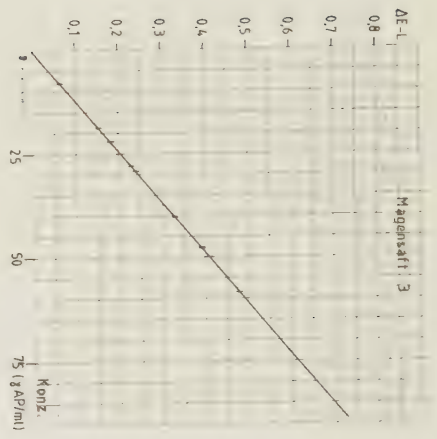
Tabelle 24-38: Einzelwerte der Volumina, Säuremengen, Clearances bei den fünf Versuchsgruppen.

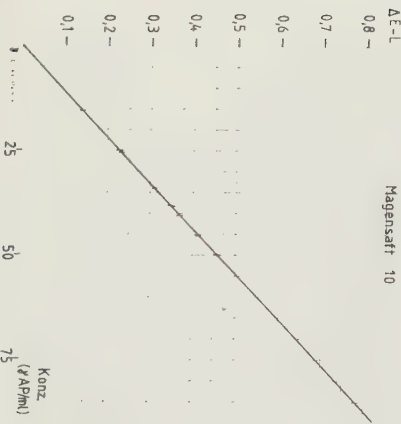
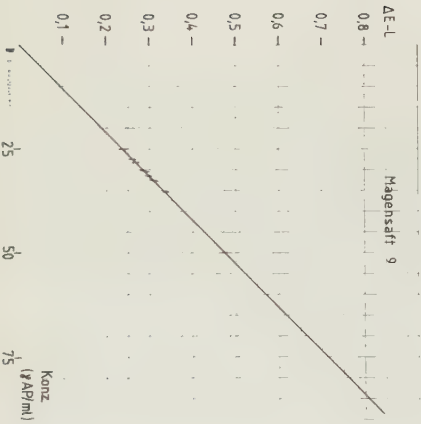
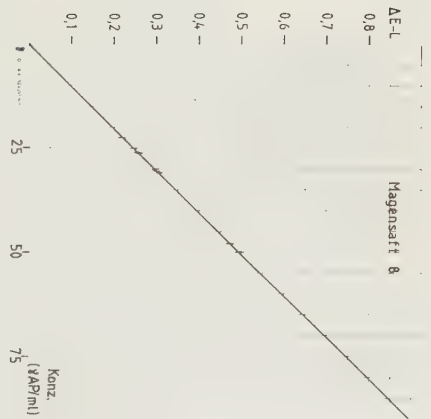
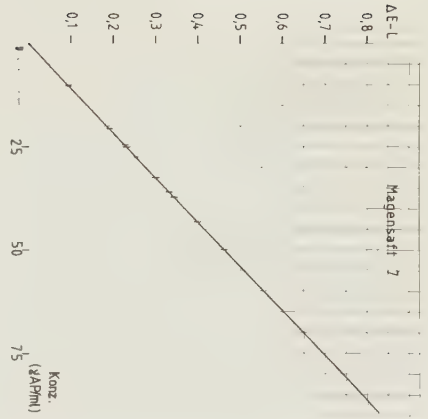
Tabelle 39-41: Mittelwert, Standardabweichung, 95%ige Vertrauensgrenzen der Einzelwerte von Tab. 24-38. Bei nicht normalverteilten Gruppen (o) wurden der Median und die Dezile DZ_1 - DZ_9 angegeben.











Aminopyrin

Serumkonz. (% AP)

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	24,2	35,7	30,2	33,1	31,2	42,0	48,6	33,6	40,5	32,7
2	38,2	28,4	31,0	31,0	33,4	43,4	42,6	34,4	43,2	35,2
3	39,2	31,8	30,8	29,0	39,6	27,6	36,0	42,0	44,4	36,0
4	41,7	32,7	40,6	34,2	42,0	32,8	36,8	41,6	41,8	38,4
5	38,2	35,7	39,0	33,0	49,0	39,2	38,4	38,8	46,6	37,6
6	41,7	28,0	29,0	31,5	51,6	42,4	42,6	39,4	46,3	38,4
7	46,2	28,6	47,0	35,2	56,8	42,0	45,2	37,2	48,0	40,2
8	48,2	32,0	52,0	36,6	58,2	43,0	40,0	38,8	47,0	41,8

Aminopyrin

Magensaftkonz. (% AP/ml)

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	290	350	160	532	980	584	208	960	704	310
2	494	1324	374	896	750	914	650	610	652	510
3	530	810	440	874	800	912	492	618	630	680
4	1100	985	808	854	900	1132	550	604	650	810
5	970	1000	560	664	250	772	744	601	568	764
6	812	830	584	762	470	1190	412	450	550	766
7	898	680	954	1068	880	1524	866	520	610	764
8	858	694	1170	1384	790	1470	720	524	604	904

Aminopyrin

Volumen (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	5,2	4,0	2,1	2,0	2,3	2,1	2,2	4,8	3,0	1,6
2	4,0	2,3	1,9	4,9	6,5	3,7	4,8	7,0	3,9	2,7
3	3,9	3,2	1,6	5,2	6,1	2,0	4,9	9,0	2,9	2,7
4	3,7	2,6	2,1	5,1	4,2	2,6	5,3	8,9	2,5	5,3
5	3,5	1,9	1,2	1,9	2,2	1,8	2,5	3,5	1,7	1,7
6	2,2	0,6	0,5	1,9	1,1	0,7	1,7	1,8	1,9	1,1
7	2,4	2,1	0,8	1,2	1,9	1,8	3,4	2,2	3,9	2,1
8	1,8	2,9	1,0	1,4	2,4	1,3	2,4	4,9	3,5	2,0

14C - Aminopyrin

Volumen (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,0	2,2	2,9	1,6	2,2	3,1	2,2	1,2	1,5	2,1
2	1,1	3,2	2,7	2,0	3,1	6,3	3,8	2,2	2,4	3,0
3	2,3	2,7	3,0	2,1	2,8	6,4	4,7	3,5	3,2	2,0
4	2,1	3,2	3,0	2,0	2,7	5,9	4,6	3,7	2,5	2,6
5	1,4	2,7	1,4	2,9	1,4	1,3	2,2	2,0	0,9	1,2
6	1,5	1,0	0,9	2,4	1,7	1,5	1,2	0,9	0,8	1,1
7	1,8	2,2	1,1	3,0	2,3	3,0	2,8	1,6	1,3	1,4
8	1,9	3,2	2,7	2,7	4,2	3,1	4,3	2,7	1,8	0,7

14C - AP + kattes Aminopyrin

Volumen (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,9	1,8	1,4	2,0	1,4	1,5	0,8	2,9	2,2	0,7
2	2,1	3,2	3,1	2,5	3,1	3,6	2,6	3,0	3,9	3,0
3	2,6	4,1	3,4	2,2	2,7	3,6	2,9	3,0	4,3	1,8
4	4,4	6,0	1,5	2,2	2,0	3,8	3,2	4,7	7,0	3,5
5	2,5	1,5	1,2	0,5	1,2	0,8	0,9	3,2	1,2	1,7
6	2,1	1,2	1,1	0,5	0,5	1,0	1,7	1,6	1,3	0,8
7	1,8	3,4	1,4	1,0	1,1	2,0	3,4	2,7	1,5	1,0
8	2,6	1,8	1,6	1,5	1,0	3,5	2,9	2,0	1,9	1,7

14C - Antipyrin

Volumen (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,9	1,0	0,6	0,1	2,0	2,0	1,4	1,8	2,0	3,3
2	3,2	2,7	1,3	2,2	2,5	3,1	2,0	4,7	3,9	5,2
3	3,0	2,9	1,4	2,5	2,9	2,2	2,9	5,9	5,1	5,4
4	2,2	2,0	1,5	3,0	3,3	3,0	4,2	8,1	3,9	5,2
5	1,0	1,2	1,0	0,6	1,1	2,4	2,0	2,6	2,4	2,5
6	1,4	1,0	0,6	0,7	1,0	1,4	1,1	2,6	1,9	2,4
7	2,1	1,0	1,8	1,7	1,7	2,7	1,9	3,8	2,4	4,7
8	1,8	1,4	2,6	1,5	1,9	2,8	2,6	3,7	4,2	4,5

Technetium

Volumen (ml)

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,8	1,5	1,0	2,0	2,0	0,8	2,6	1,7	2,7	1,3
2	2,7	3,2	3,3	2,6	1,9	1,8	3,8	2,7	3,6	3,0
3	4,2	3,0	3,8	3,2	2,0	5,3	3,6	2,9	4,6	3,0
4	4,5	3,8	4,8	3,1	4,4	5,7	3,8	3,8	4,7	3,3
5	3,1	2,1	2,2	1,5	1,1	1,8	1,2	1,2	1,7	0,7
6	3,2	1,9	1,9	1,1	1,5	1,4	0,8	0,7	2,3	0,8
7	3,4	3,3	4,7	1,2	4,1	1,8	1,5	1,6	2,3	1,4
8	3,8	4,5	4,5	2,0	3,0	2,5	2,3	1,6	3,5	1,3

Aminopyrin

Säureoutput (mval)

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,290	0,064	0,123	0,159	0,167	0,207	0,197	0,638	0,416	0,130
2	0,460	0,124	0,209	0,520	0,613	0,501	0,698	1,153	0,618	0,321
3	0,430	0,158	0,212	0,710	0,761	0,298	0,799	1,447	0,492	0,379
4	0,380	0,260	0,297	0,690	0,566	0,385	0,859	1,395	0,406	0,788
5	0,210	0,118	0,148	0,240	0,273	0,248	0,348	0,526	0,260	0,238
6	0,100	0,021	0,050	0,070	0,107	0,079	0,232	0,177	0,284	0,152
7	0,086	0,057	0,084	0,052	0,153	0,220	0,502	0,306	0,621	0,311
8	0,135	0,062	0,122	0,110	0,226	0,162	0,358	0,693	0,556	0,296

14 C - Aminopyrin

Säureoutput (mval)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,068	0,172	0,219	0,085	0,117	0,244	0,226	0,139	0,192	0,184
2	0,080	0,403	0,295	0,207	0,302	0,973	0,558	0,277	0,313	0,407
3	0,259	0,354	0,348	0,278	0,270	1,045	0,797	0,530	0,544	0,269
4	0,253	0,400	0,340	0,228	0,260	0,929	0,719	0,557	0,405	0,408
5	0,176	0,304	0,144	0,228	0,132	0,117	0,312	0,220	0,108	0,143
6	0,179	0,096	0,077	0,253	0,158	0,150	0,174	0,094	0,080	0,100
7	0,189	0,226	0,100	0,356	0,230	0,341	0,409	0,194	0,156	0,201
8	0,221	0,359	0,278	0,353	0,511	0,358	0,644	0,322	0,207	0,088

14C-AP + kaltes Aminopyrin

Säureoutput (mval)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,146	0,160	0,137	0,251	0,093	0,180	0,080	0,070	0,266	0,102
2	0,272	0,443	0,421	0,351	0,452	0,446	0,325	0,392	0,479	0,420
3	0,382	0,586	0,485	0,343	0,413	0,541	0,450	0,604	0,541	0,259
4	0,695	0,861	0,209	0,371	0,289	0,580	0,520	0,667	0,880	0,510
5	0,361	0,196	0,146	0,075	0,172	0,100	0,140	0,387	0,135	0,242
6	0,275	0,130	0,084	0,108	0,088	0,123	0,270	0,180	0,144	0,108
7	0,250	0,405	0,130	0,285	0,153	0,250	0,579	0,363	0,183	0,146
8	0,385	0,221	0,172	0,321	0,159	0,424	0,491	0,280	0,238	0,241

14C - Antipyrin

Säureoutput

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,127	0,078	0,042	0,007	0,051	0,099	0,048	0,064	0,141	0,264
2	0,243	0,261	0,143	0,200	0,331	0,295	0,140	0,499	0,509	0,732
3	0,356	0,304	0,169	0,330	0,467	0,266	0,284	0,785	0,762	0,753
4	0,278	0,256	0,208	0,447	0,528	0,408	0,479	1,223	0,613	0,788
5	0,119	0,134	0,132	0,046	0,160	0,211	0,204	0,319	0,343	0,319
6	0,149	0,106	0,057	0,048	0,115	0,123	0,121	0,324	0,220	0,269
7	0,246	0,117	0,216	0,162	0,225	0,306	0,259	0,542	0,335	0,585
8	0,220	0,175	0,324	0,173	0,148	0,405	0,345	0,502	0,555	0,566

Technetium

Säureoutput (mval)

Versuch → Periode ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,048	0,045	0,063	0,205	0,146	0,036	0,191	0,224	0,169	0,111
2	0,308	0,386	0,332	0,364	0,238	0,164	0,529	0,409	0,518	0,371
3	0,547	0,432	0,434	0,422	0,263	0,734	0,518	0,452	0,642	0,401
4	0,593	0,603	0,564	0,422	0,579	1,003	0,606	0,574	0,744	0,432
5	0,381	0,239	0,151	0,167	0,129	0,236	0,174	0,161	0,201	0,060
6	0,374	0,217	0,092	0,121	0,192	0,186	0,072	0,091	0,297	0,074
7	0,423	0,417	0,397	0,154	0,536	0,250	0,205	0,216	0,338	0,157
8	0,476	0,526	0,410	0,261	0,413	0,403	0,234	0,278	0,550	0,153

Aminopyrin

Clearance (ml)

Versuch → Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	62,31	39,22	11,13	32,15	72,24	29,19	9,42	137,14	52,15	15,17
2	51,73	107,22	22,94	141,61	145,96	77,93	73,24	124,13	58,87	39,12
3	52,73	81,51	22,86	156,72	123,23	66,07	66,97	132,43	41,15	51,00
4	97,60	78,32	41,80	127,34	90,00	89,73	79,21	129,23	38,88	111,80
5	88,87	53,22	17,23	38,24	11,22	35,46	48,44	54,23	20,73	34,55
6	42,83	17,79	10,07	45,97	10,02	19,65	16,43	20,56	22,57	21,95
7	46,65	49,93	16,23	36,42	29,44	65,31	65,13	30,75	49,56	39,90
8	32,03	62,91	22,50	52,95	32,58	44,44	43,20	66,19	44,97	43,25

14C-Aminopyrin

Clearance (ml)

Versuch → Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2,70	62,10	34,65	2,10	22,65	39,90	36,30	28,20	31,65	39,30
2	12,00	86,25	60,60	78,45	51,00	81,15	87,45	42,90	50,25	79,05
3	38,40	73,35	58,95	64,80	33,00	60,60	92,10	54,90	57,75	44,85
4	41,85	70,20	39,00	56,10	28,35	57,75	69,90	41,40	31,05	42,90
5	32,10	48,60	13,50	47,25	17,85	10,20	27,30	22,50	10,80	12,30
6	27,60	20,70	9,60	32,55	19,05	13,20	13,95	10,95	7,65	6,45
7	33,75	36,15	10,80	49,80	18,75	23,10	26,55	13,35	10,80	19,20
8	32,10	51,15	23,70	51,90	30,00	21,90	43,20	24,00	16,50	6,30

14C - AP + kaltes Aminopyrin

Clearance (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	25,65	73,65	21,75	28,65	31,20	4,35	1,05	111,15	35,55	5,85
2	36,30	110,70	70,05	37,65	64,80	49,50	30,75	206,25	69,75	63,00
3	35,40	90,45	52,35	24,60	62,25	51,90	21,15	129,00	56,25	29,40
4	49,20	98,85	22,35	20,55	49,65	43,35	28,50	108,30	52,05	61,95
5	24,30	21,45	17,10	5,25	24,00	8,70	8,55	62,55	12,00	23,10
6	21,00	16,20	20,25	5,70	10,20	9,00	18,90	16,95	11,10	11,70
7	17,10	49,65	30,45	13,20	7,50	20,40	28,05	25,95	12,60	15,30
8	21,00	22,95	31,65	20,25	11,85	30,75	18,75	22,80	19,80	33,00

14C - Antipyrin

Clearance (ml)

Versuch Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2,40	3,00	2,10	0	10,35	10,20	1,35	4,20	2,55	9,45
2	8,40	5,10	2,40	6,00	8,85	13,35	1,35	9,30	9,30	16,65
3	7,95	6,75	3,15	6,00	9,30	5,85	5,55	16,90	9,60	15,30
4	5,25	4,20	3,00	8,40	16,65	6,75	10,65	21,15	3,45	11,40
5	2,55	2,40	1,80	1,35	2,25	3,35	3,15	5,25	4,35	5,10
6	3,00	1,95	1,05	1,35	2,85	1,20	1,95	2,55	2,10	2,85
7	4,35	1,95	3,60	2,85	5,10	2,10	1,50	6,45	3,15	6,90
8	3,30	2,40	5,10	1,95	1,20	3,15	2,10	3,15	1,50	4,05

Technetium

Clearance (ml)

Versuch ↓ Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	3,54	2,17	1,22	10,65	4,73	2,93	10,79	10,00	7,32	4,43
2	16,64	21,48	22,31	16,57	8,78	7,35	21,91	24,12	17,20	16,40
3	21,77	18,63	24,00	22,10	10,53	26,13	24,50	23,78	21,96	15,75
4	21,55	20,69	22,51	18,00	22,07	32,25	27,57	29,56	20,87	18,50
5	14,84	9,34	17,27	8,74	5,33	10,27	9,46	8,15	12,13	4,04
6	13,96	8,41	9,46	6,76	8,45	8,58	5,13	5,50	12,92	4,75
7	15,33	18,11	27,80	6,66	21,45	12,89	10,48	11,86	15,06	9,47
8	17,72	24,34	22,87	13,41	17,82	16,21	17,42	16,16	22,64	11,08

Volumen (ml)

Periode ↓	AP	14C - AP	14C - AP + AP	14C - Anti	Tc
1	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	2,3 ° 1,6 - 5,2	2,0 ± 0,7 1,5 - 2,5	1,7 ± 0,7 1,2 - 2,1	1,6 ± 0,7 1,2 - 2,1
2	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	4,2 ± 1,7 3,0 - 5,4	3,0 ± 1,4 2,0 - 4,0	3,0 ± 0,5 2,6 - 3,4	3,1 ± 1,2 2,2 - 4,0
3	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	4,2 ± 2,2 2,6 - 5,8	3,3 ± 1,4 2,3 - 4,2	3,1 ± 0,8 2,5 - 3,6	2,9 ° 1,4 - 5,9
4	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	4,2 ± 2,1 2,8 - 6,0	3,2 ± 1,2 2,4 - 4,1	3,8 ± 1,8 2,6 - 5,1	3,6 ± 1,9 2,3 - 5,0
5	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	2,2 ± 0,8 1,6 - 2,7	1,4 ° 0,9 - 2,9	1,5 ± 0,8 0,9 - 2,1	1,7 ± 0,8 1,1 - 2,2
6	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	1,4 ± 0,6 0,9 - 1,8	1,3 ± 0,5 1,0 - 1,7	1,2 ± 0,5 0,8 - 1,6	1,4 ± 0,7 0,9 - 1,9
7	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	2,2 ± 0,9 1,5 - 2,8	2,1 ± 0,7 1,5 - 2,6	1,9 ± 0,9 1,3 - 2,6	2,4 ± 1,1 1,6 - 3,2
8	$\bar{x} \pm s$ AC - EC	2,4 ± 1,2 1,5 - 3,2	2,7 ± 1,1 2,0 - 3,5	2,1 ± 0,7 1,5 - 2,6	2,7 ± 1,1 1,9 - 3,5

Säureoutput (mval)

Periode ↓		A P	14C-AP	14C-AP + AP	14C-Anti	Tc
1	$\bar{x} \pm s$	0,18 °	0,16 ± 0,06	0,15 ± 0,07	0,09 ± 0,07	0,12 ± 0,07
	AC - EC	0,06 - 0,64	0,12 - 0,21	0,10 - 0,20	0,04 - 0,14	0,07 - 0,17
2	$\bar{x} \pm s$	0,52 ± 0,29	0,38 ± 0,24	0,40 ± 0,07	0,34 ± 0,19	0,36 ± 0,11
	AC - EC	0,32 - 0,73	0,21 - 0,56	0,35 - 0,45	0,20 - 0,47	0,28 - 0,44
3	$\bar{x} \pm s$	0,57 ± 0,38	0,35 °	0,46 ± 0,11	0,45 ± 0,23	0,48 ± 0,13
	AC - EC	0,30 - 0,84	0,26 - 1,05	0,38 - 0,54	0,28 - 0,61	0,39 - 0,58
4	$\bar{x} \pm s$	0,60 ± 0,35	0,40 °	0,56 ± 0,23	0,52 ± 0,30	0,59 °
	AC - EC	0,35 - 0,85	0,23 - 0,93	0,40 - 0,72	0,31 - 0,74	0,42 - 1,00
5	$\bar{x} \pm s$	0,26 ± 0,11	0,19 ± 0,07	0,20 ± 0,11	0,20 ± 0,10	0,19 ± 0,08
	AC - EC	0,18 - 0,34	0,14 - 0,24	0,12 - 0,27	0,13 - 0,27	0,13 - 0,25
6	$\bar{x} \pm s$	0,13 ± 0,08	0,14 ± 0,06	0,15 ± 0,07	0,15 ± 0,09	0,17 ± 0,10
	AC - EC	0,07 - 0,19	0,10 - 0,18	0,10 - 0,20	0,09 - 0,22	0,10 - 0,25
7	$\bar{x} \pm s$	0,24 ± 0,20	0,24 ± 0,10	0,27 ± 0,14	0,30 ± 0,15	0,31 ± 0,13
	AC - EC	0,10 - 0,38	0,17 - 0,31	0,17 - 0,38	0,19 - 0,41	0,22 - 0,41
8	$\bar{x} \pm s$	0,27 ± 0,21	0,33 ± 0,16	0,30 ± 0,11	0,34 ± 0,16	0,37 ± 0,13
	AC - EC	0,12 - 0,42	0,22 - 0,45	0,21 - 0,37	0,23 - 0,46	0,27 - 0,47

Clearance (ml)

Periode ↓		A P	14C-AP	14C-AP + AP	14C-Anti	Tc
1	$\bar{x} \pm s$	46,0 ± 38,5	30,0 ± 17,8	27,2 °	4,6 ± 3,9	5,8 ± 3,6
	AC - EC	18,5 - 73,5	17,2 - 42,7	1,1 - 111,2	1,8 - 7,4	3,2 - 8,4
2	$\bar{x} \pm s$	84,3 ± 43,3	62,9 ± 24,2	63,9 °	8,1 ± 4,7	17,3 ± 5,6
	AC - EC	53,3 - 115,2	45,6 - 80,2	30,8 - 206,3	4,7 - 11,4	13,3 - 21,3
3	$\bar{x} \pm s$	79,5 ± 43,7	57,9 ± 17,1	55,3 ± 33,2	8,6 ± 4,4	20,9 ± 4,7
	AC - EC	48,2 - 110,7	45,6 - 70,1	31,5 - 79,0	5,5 - 11,8	17,5 - 24,3
4	$\bar{x} \pm s$	88,4 ± 31,0	47,9 ± 14,9	53,5 ± 29,7	9,1 ± 6,0	21,8 °
	AC - EC	66,2 - 110,6	37,2 - 58,5	32,2 - 74,7	4,8 - 13,4	18,0 - 32,3
5	$\bar{x} \pm s$	40,2 ± 22,6	24,2 ± 14,4	19,3 °	3,2 ± 1,4	10,0 ± 4,0
	AC - EC	24,0 - 56,5	13,9 - 34,6	5,3 - 62,6	2,2 - 4,1	7,1 - 12,8
6	$\bar{x} \pm s$	20,3 °	16,2 ± 8,7	14,1 ± 5,2	2,1 ± 0,7	8,4 ± 3,1
	AC - EC	10,1 - 45,0	10,0 - 22,4	10,3 - 17,9	1,6 - 2,6	6,2 - 10,6
7	$\bar{x} \pm s$	42,9 ± 15,6	24,2 ± 12,6	22,0 ± 12,2	3,8 ± 1,9	14,9 ± 6,2
	AC - EC	31,8 - 54,1	15,2 - 33,2	13,3 - 30,7	2,5 - 5,1	10,5 - 19,4
8	$\bar{x} \pm s$	44,5 ± 13,6	30,1 ± 14,9	23,3 ± 6,7	2,8 ± 1,2	18,0 ± 4,2
	AC - EC	34,8 - 54,2	19,4 - 40,7	18,5 - 28,0	1,9 - 3,6	14,9 - 21,0

Herrn Prof. Dr. L. Demling danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Helmut Koch danke ich für die Übernahme des Referates, für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Labor, seine vielseitigen Anregungen und das stete Interesse an der Durchführung der Untersuchungen.

Frl. Ch. Hofmann danke ich für die stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 11. Juli 1954 wurde ich als erstes Kind des Studienassessors Hermann Häring und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Daubenmerkl, in Marktredwitz geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Marktredwitz. 1964 trat ich in das Otto-Hahn-Gymnasium in Marktredwitz ein und legte dort 1973 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, 1976 bzw. 1978 den I. bzw. II. Teil der Ärztlichen Prüfung.

Während der Zeit meines klinischen Studiums war ich als Doktorandin an der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen tätig.

Nach dem Praktischen Jahr in Erlangen und Hof absolvierte ich im November 1979 den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Hermann Häring



